

**Aus der Urologischen Klinik und Poliklinik des Klinikums Großhadern
der Ludwig-Maximilians-Universität
Direktor: Prof. Dr. med. Christian G. Stief**

**Vergleich des Differenzierungsgrades (Gleason-Score)
beim Prostatakarzinom zwischen präoperativer
Biopsie und Prostatektomiepräparat**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Ariane Felicitas Kohler

aus
Gräfelfing

2014

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Patrick J. Bastian

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Albrecht Schilling
PD Dr. med. Ute Ganswindt

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: PD Dr. med. Alexander Buchner

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h. c. Maximilian Reiser, FACR,
FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 03.07.2014

Eidesstattliche Versicherung

Ich - Ariane Felicitas Kohler - erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

„Vergleich des Differenzierungsgrades (Gleason-Score) beim Prostatakarzinom zwischen präoperativer Biopsie und Prostatektomiepräparat“

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, den _____

Ariane Kohler

Meinem Vater

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|----------|--|----------|
| A | Einleitung..... | 1 |
| B | Fragestellung..... | 6 |
| C | Material und Methoden | 7 |
| D | Ergebnisse..... | 9 |
| 1 | Beschreibung der Rohdaten..... | 9 |
| 1.1 | Auswertung präoperativ-klinischer Parameter..... | 9 |
| 1.1.1 | Patientenalter zum Zeitpunkt der Operation | 10 |
| 1.1.2 | BMI der Patienten zum Zeitpunkt der Operation | 10 |
| 1.1.3 | Prostata-spezifisches Antigen (PSA) zum Zeitpunkt der Operation..... | 11 |
| 1.1.4 | Befund der digital-rektalen Untersuchung (DRU) präoperativ | 13 |
| 1.1.5 | Präoperative Stanzbiopsie | 14 |
| 1.1.6 | Gleason-Score der Stanzbiopsie | 16 |
| 1.2 | Auswertung postoperativ-pathologischer Parameter | 17 |
| 1.2.1 | Tumorstadium des Prostatektomiepräparats nach der TNM-Klassifikation (UICC 2009)..... | 18 |
| 1.2.1.1 | Tumorstadium (T)..... | 18 |
| 1.2.1.2 | Lymphknotenstatus (N) | 19 |
| 1.2.1.3 | Fernmetastasen (M) | 19 |
| 1.2.1.4 | Grading der WHO (G) | 20 |
| 1.2.1.5 | Resektionsrand des Prostatektomiepräparats (R) | 20 |
| 1.2.2 | Gleason-Score des Prostatektomiepräparats | 20 |
| 1.2.3 | Volumen des Prostatektomiepräparats..... | 21 |
| 1.2.4 | PSA-Dichte | 22 |
| 1.2.5 | Häufigkeitsverteilung des pT-Stadiums bei Resektionsrand (R), Lymphknotenstatus (N) und postoperativem Gleason-Score | 22 |
| 2 | Vergleichende Analyse..... | 24 |
| 2.1 | Univariate Korrelation: Gleason-Score in Stanzbiopsie und Prostatektomiepräparat..... | 24 |
| 2.2 | Univariate Korrelationen: Zusammenhang der einzelnen Parameter mit einem Up- und Downgrading | 27 |
| 2.2.1 | Übersicht bzw. Verteilung in low-/ intermediate-/ high- risk-Gruppen | 29 |
| 2.2.2 | Zusammenhang zwischen Alter des Patienten zum Zeitpunkt der Operation und Up- bzw. Downgrading | 32 |

| | | |
|--------|---|----|
| 2.2.3 | Zusammenhang zwischen BMI und Up- bzw. Downgrading..... | 33 |
| 2.2.4 | Zusammenhang zwischen PSA und Up- bzw. Downgrading..... | 34 |
| 2.2.5 | Zusammenhang zwischen DRU-Befund und Up- bzw. Downgrading..... | 35 |
| 2.2.6 | Zusammenhang zwischen der Anzahl der genommenen Stanzen präoperativ und Up- bzw. Downgrading..... | 36 |
| 2.2.7 | Zusammenhang zwischen der Anzahl positiver Stanzen präoperativ und Up- bzw. Downgrading | 38 |
| 2.2.8 | Zusammenhang zwischen T-Stadium (pT1, pT2, pT3) und Up- bzw. Downgrading..... | 38 |
| 2.2.9 | Zusammenhang zwischen Lymphknotenstatus (N0, N1) und Up- bzw. Downgrading..... | 40 |
| 2.2.10 | Zusammenhang zwischen WHO-Grading (G1, G2, G3) und Up- bzw. Downgrading..... | 41 |
| 2.2.11 | Zusammenhang zwischen Status des Resektionsrandes (R0, R1) und Up- bzw. Downgrading..... | 41 |
| 2.2.12 | Zusammenhang zwischen Volumen des Prostatektomiepräparats und Up- bzw. Downgrading..... | 42 |
| 2.2.13 | Zusammenhang zwischen PSA-Dichte und Up- bzw. Downgrading..... | 45 |
| 2.3 | Univariate Korrelationen: Zusammenhang der einzelnen Parameter mit dem PSA..... | 46 |
| 2.3.1 | Zusammenhang zwischen präoperativen Gleason-Score in der Stanzbiopsie und PSA..... | 48 |
| 2.3.2 | Zusammenhang zwischen postoperativen Gleason-Score im Prostatektomiepräparat und PSA..... | 49 |
| 2.3.3 | Zusammenhang zwischen der Veränderung des Gleason-Scores (Up-/ Downgrading / keine Änderung) und PSA..... | 50 |
| 2.3.4 | Zusammenhang zwischen Alter des Patienten zum Zeitpunkt der Operation und PSA..... | 51 |
| 2.3.5 | Zusammenhang zwischen BMI und PSA | 52 |
| 2.3.6 | Zusammenhang zwischen DRU-Befund und PSA | 53 |
| 2.3.7 | Zusammenhang zwischen der Anzahl der genommenen Stanzen präoperativ und PSA | 54 |
| 2.3.8 | Zusammenhang zwischen der Anzahl positiver Stanzen präoperativ und PSA | 55 |
| 2.3.9 | Zusammenhang zwischen T-Stadium (pT1, pT2, pT3) und PSA | 57 |
| 2.3.10 | Zusammenhang zwischen Lymphknotenstatus (N0, N1) und PSA | 58 |
| 2.3.11 | Zusammenhang zwischen WHO-Grading (G1, G2, G3) und PSA | 59 |
| 2.3.12 | Zusammenhang zwischen Status des Resektionsrandes (R0, R1) und PSA | 60 |

| | | |
|----------|--|-----------|
| 2.3.13 | Zusammenhang zwischen Volumen des Prostatektomiepräparat und PSA | 61 |
| 2.3.14 | Zusammenhang zwischen der PSA-Dichte und PSA | 62 |
| 2.4 | Multivariate Analysen..... | 63 |
| 2.4.1 | 1. multivariate Analyse bei kleiner Fallzahl | 63 |
| 2.4.2 | 2. multivariate Analyse bei großer Fallzahl..... | 64 |
| E | Diskussion | 65 |
| 1 | Vergleich der erhobenen Parameter des vorliegenden Patientenkollektivs mit denen anderer Studien | 65 |
| 1.1 | Vergleich der präoperativ-klinischen Parameter..... | 65 |
| 1.2 | Vergleich der postoperativ-pathologischen Parameter | 66 |
| 2 | Diskussion der univariaten Analysen | 68 |
| 2.1 | Diskussion der Veränderungen des Gleason-Scores (Upgrading / Downgrading / unveränderter Gleason-Score) mit den anderen Parametern | 68 |
| 2.2 | Diskussion des Zusammenhangs des PSA-Werts mit den anderen Parametern | 74 |
| 3 | Diskussion der multivariaten Analyse..... | 77 |
| 4 | Limitationen | 79 |
| 5 | Klinische Bedeutung | 81 |
| F | Zusammenfassung | 82 |
| G | Literaturverzeichnis | 84 |
| H | Abkürzungsverzeichnis | 91 |
| I | Abbildungsverzeichnis | 92 |
| J | Tabellenverzeichnis | 94 |
| K | Danksagung | 95 |

A EINLEITUNG

In Deutschland ist das Prostatakarzinom der häufigste maligne Tumor beim Mann [5,26]. Die Inzidenz des Prostatakarzinoms steigt seit einigen Jahren deutlich an: pro Jahr 120 Neuerkrankungen/100.000 Einwohner [5]. Dies ist zum einen auf die verbesserte Diagnostik mit transrektalem Ultraschall (TRUS), Biopsieentnahme, im Besonderen auf die Bestimmung des PSA-Werts zurückzuführen und zum anderen auf die höhere Lebenserwartung des Mannes. Die Prävalenz des Prostatakarzinoms steigt mit dem Alter der Patienten [53,55]. Deshalb wird das Prostatakarzinom auch als „Krebs des älteren Mannes“ bezeichnet. Die Mortalität des Prostatakarzinoms beträgt pro Jahr 28,3/100.000 Einwohner [5]. Mit 10,1 % steht das Prostatakarzinom nach dem Bronchialkarzinom und den kolorektalen Karzinomen an 3. Stelle der durch Krebs bedingten Todesfälle beim Mann [2].

Die Risikofaktoren für die Entstehung des Prostatakarzinoms sind noch nicht eindeutig nachgewiesen. Es wird jedoch, vor allem bei der Erkrankung jüngerer Patienten, eine genetische Prädisposition vermutet. Außerdem wird spekuliert, dass hormonelle Ursachen und Umwelt- oder auch ernährungsbedingte Faktoren eine Rolle spielen: so sollen eine Gemüse- und Soja-reiche Ernährung sowie eine Reduktion der tierischen Fette einen protektiven Effekt haben [2].

Der Gleason-Score, der präoperativ bestimmte PSA-Wert und die digital-rektale Untersuchung gelten als die wichtigsten prognostischen Faktoren bei der Therapieplanung des lokalisierten Prostatakarzinoms [20,46].

Die Therapiemöglichkeiten des Prostatakarzinoms sind je nach Stadium multipel: Hormontherapie, Brachytherapie oder externe Radiatio, Kryotherapie, Chemotherapie oder auch das sogenannte „watchful waiting“. Als Goldstandard für lokal begrenzte Karzinome (Stadium T1b-T2, N0, M0) gilt jedoch die radikale Prostatektomie, die offen, perineal oder retropubisch, oder laparoskopisch (EERPE = endoskopische extraperitoneale radikale Prostatektomie) durchgeführt wird [60]. Die Indikation für eine radikale Prostatektomie ist gegeben, wenn die Lebenserwartung des entsprechenden Patienten noch mehr als 10 Jahre beträgt und wenn ein organbegrenztes Wachstum vorliegt [63]. Selbstverständlich gelten jedoch auch die üblichen individuellen Operationsindikationen.

Bei Patienten, die sich einer radikalen Prostatektomie unterzogen haben, bestehen postoperativ eine geringere Mortalität, weniger Metastasen und eine geringere lokale Progression [28].

Das Prostatakarzinom wird von der Union internationale contre le cancer (UICC) (dt. Internationale Vereinigung gegen Krebs) mit der sogenannten TNM-Klassifikation in verschiedene Stadien eingeteilt: so werden der Status des Primärtumors (T), der Lymphknotenstatus (N) sowie das Vorhandensein von Metastasen (M), das Grading nach der WHO (G) und der Status des Resektionsrandes (R) angegeben [8].

Das T beschreibt die Ausdehnung sowie das Verhalten des Primärtumors und wird in vier Untergruppen unterteilt: dabei bedeutet T1 ein klinisch inapparenter Tumor, der nicht palpabel und nicht durch bildgebende Verfahren nachweisbar ist. T2 steht für alle Tumoren, die sich auf die Prostata beschränken. T3 sind Tumoren, die die Prostata kapsel überschreiten und T4 steht für fixierte Tumoren oder Tumoren, die bereits benachbarte Strukturen infiltrieren [63].

Das vorangestellte kleine p – also pT1, pT2, pT3, pT4 – bedeutet dabei „pathologisch“ und zeigt an, dass das Tumorstadium im entnommenen histologischen Präparat bestimmt wurde. Im Gegensatz dazu zeigt ein vorangestelltes kleines c – also cT1, cT2, cT3, cT4 – ein klinisch durch digital-rektale Untersuchung erkanntes Tumorstadium an.

Das Fehlen bzw. Vorhandensein von regionären Lymphknotenmetastasen wird in N0 und N1 eingeteilt. Dabei bedeutet N0, dass keine regionären Lymphknotenmetastasen vorhanden sind, und N1 beschreibt das Vorhandensein von regionären Lymphknotenmetastasen.

Das Vorhandensein von Fernmetastasen, d. h. also die hämatogene Streuung des Primärtumors, wird mit M beschrieben. M0 bedeutet dabei keine Fernmetastasen, M1 heißt, dass Fernmetastasen vorhanden sind und Mx drückt aus, dass das Vorhandensein von Fernmetastasen nicht beurteilt werden kann.

Eine weitere Einteilung des Malignitätsgrads des Prostatakarzinoms sind die Differenzierungsgrade der WHO [63]. Hierbei wird unter Berücksichtigung sowohl struktureller als auch zytologischer Aspekte zwischen gut differenziert (G1), mäßig differenziert (G2) und schlecht differenziert oder undifferenziert (G3) unterschieden.

Die Tumorränder des Prostataktomiepräparats werden in R0 bzw. R1 eingeteilt. Dabei bedeutet R0, dass der Resektionsrand frei von Tumor ist, und R1, dass in den Absetzungsrandern Tumorgewebe vorhanden ist.

Die Malignität des Prostatakarzinoms wird durch eine Gewebeentnahme ermittelt und meist mittels Gleason-Score eingeteilt. Donald Gleason entwickelte 1966 ein Grading zur feingeweblichen Beurteilung des Prostatakrebses. Dabei werden fünf Wachstumsmuster des Adenokarzinoms der Prostata anhand des Verlusts der Histoarchitektur, der Form, der Größe und des Abstands der einzelnen Drüsen sowie anhand der Herdgrenzen sowie der Invasion des Stromas bewertet. Die Abweichung vom normalen Gewebe wird von gering (mit der Punktzahl 1) bis stark (mit der Punktzahl 5) bewertet (vgl. Abb. 1).

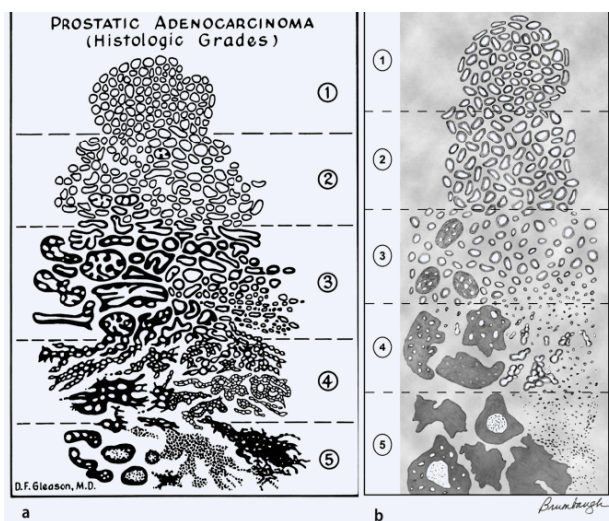


Abb. 1 Konventionelles (a) und modifiziertes (b) Gleason-Grading-System. Die wichtigsten Änderungen ergaben sich in Muster 3 und 4:

a Histologische Kriterien des Gleason-Gradings (1966), [5, 6].

5. Glaessgen A, Hamberg H, Pihl CG et al. (2002) Interobserver reproducibility of percent Gleason grade 4/5 in total prostatectomy specimens. J Urol 168: 2006–2010

6. Gleason DF (1966) Classification of prostatic carcinomas. Cancer Chemother (Rep Part) 50: 125–128

b Gleason-Grading-Modifikation durch die ISUP-Konsensuskonferenz 2005. Reproduziert aus [4 = Epstein JI, Allsbrook WC, Amin MB et al. (2005) The 2005 international society of urological pathology (ISUP) consensus conference on Gleason grading of prostatic carcinoma. Am J Surg Pathol 29: 1228–1242] mit Erlaubnis von Lippincott Williams und Wilkins, Baltimore, MD, USA

Abb. 1: aus [25] konventionelles und modifiziertes Gleason-Grading-System

Für den häufigsten und den zweithäufigsten vorhandenen Entdifferenzierungsgrad werden dabei die Punkte vergeben und zu einer Summe zusammengefasst: dem Gleason-Score. Somit ist die niedrigstmögliche Punktzahl ein Gleason-Score von 2 ($1 + 1$) für wenig differenzierte Tumorzellen und die höchstmögliche Punktzahl ein Gleason-Score von 10 ($5 + 5$) für hoch differenzierte Tumorzellen. Je höher also der Gleason-Score der am häufigsten vorkommenden entarteten Zellen ist, desto weniger differenziert ist der Tumor und somit umso maligner. Die Malignität des Prostatakarzinoms wird also nach den am häufigsten vorkommenden und am meisten entarteten Tumorzellen bewertet [14,25] (vgl. Tab. 1 und 2).

Tab. 1: Übersicht über Gleason-Score und Grading nach [24] und [14]

| Gleason-Score | Grad |
|----------------------|--------------------|
| 2 bis 6 | low grade |
| 7 | intermediate grade |
| 8 bis 10 | high grade |

Tab. 2: Übersicht über WHO-Grad und Differenzierungsgrad nach [63] und [14]

| Gleason-Score | WHO-Grad | Differenzierungsgrad |
|----------------------|-----------------|--------------------------------|
| 2 bis 4 | 1 | gut differenziert |
| 5 bis 6 | 2 | mäßig differenziert |
| 7 bis 10 | 3 / 4 | schlecht / nicht differenziert |

Es wird diskutiert, den Wert des am dritthäufigst vorhandenen Differenzierungsgrades ebenfalls mit anzugeben, da dieser durchaus höher sein kann als der erste und der zweite Wert. Da der Gleason-Score in der Stanzbiopsie relevant für das spätere Outcome des Patienten ist, kann also der tertiäre Wert durchaus eine Rolle spielen [65].

Der Gleason-Score korreliert mit dem PSA-Wert, der TNM-Klassifikation, dem Volumen des Tumors, dem Lymphknotenstatus, der Rezidiv- und Überlebensrate und anderen Prognosefaktoren [4].

Der Gleason-Score ist, zusammen mit dem Mostofi-Grading, dem sogenannten WHO-Grading, am weitesten verbreitet, wenn es um das Grading des Prostatakarzinoms geht. Im Gegensatz zum Grading der WHO, das nur in Kombination mit dem T-Stage eine

gute Aussagekraft hat, sagt der Gleason-Score die Progression und das Überleben nach einer radikalen Prostatektomie besser voraus und hat die größte Signifikanz, was die Prognose angeht [23,47].

Je höher der Gleason-Score ist, desto geringer ist die Sensitivität des Wertes, gleichzeitig steigt jedoch seine Spezifität. Der positive prädiktive Wert korreliert mit der Prävalenz des Gleason-Scores in einer Studie, das heißt je mehr Patienten in einer Studie den gleichen Gleason-Wert haben, desto besser ist dessen positiver prädiktiver Wert [10].

Wenn die Indikation zur radikalen Prostatektomie gegeben ist und die Prostata entfernt wird, so wird diese zur histologischen Untersuchung gegeben und der Gleason-Score wird erneut bestimmt. In der Praxis hat sich gezeigt, dass der postoperativ im Präparat ermittelte Gleason-Score häufig vom präoperativ in der Stanzbiopsie bestimmten Wert abweicht. Ein Downgrading heißt, dass der präoperativ in der Biopsie ermittelte Wert des Gleason-Scores höher als der in der Untersuchung des Prostatektomiepräparats ermittelte Wert ist, und ein Upgrading, dass der Wert des Gleason-Scores im Prostatektomiepräparat höher als der Wert, der mittels präoperativer Stanzbiopsie ermittelt wurde, ist. In einer Studie von Müntener et al. stimmten der Gleason-Score in der Biopsie und im Prostatektomiepräparat in 68,8 % überein, bei 25,0 % erfolgte ein Upgrading und bei 6,2 % war ein Downgrading zu beobachten [40].

Dies kann dadurch bedingt sein, dass das Prostatakarzinom eine multifokale Tumorerkrankung ist und deshalb bei der Stanzenentnahme das vom höchsten Tumorgrad betroffene Areal gar nicht mit erfasst wird. Andere Gründe sind die Schwankungen bei der Einschätzung des Gleason-Scores innerhalb und zwischen den verschiedenen Pathologen und die Heterogenität des Tumors an sich [44,57].

B FRAGESTELLUNG

Der Einfluss des präoperativ ermittelten Gleason-Scores auf die Therapie-Entscheidung ist sehr groß. Zugleich wurde in einer amerikanischen Studie gezeigt, dass häufig eine erhebliche Divergenz zum postoperativ ermittelten Gleason-Score besteht [40].

Deshalb beschäftigt sich diese Arbeit mit der Frage, welche Parameter diese Divergenz beeinflussen und ob es spezifische präoperative Variablen gibt, die eher ein Downgrading und welche ein Upgrading bewirken bzw. unter welchen Umständen eine Konkordanz zwischen den beiden Gleason-Werten zu beobachten ist.

Je nach präoperativem Gleason-Score stehen dem Patienten verschiedene Therapieoptionen offen, die bei einem höheren oder niedrigerem Gleason-Score nicht die Therapie der Wahl darstellen [24].

Insbesondere das Ausmaß des Undergrading lässt Rückschlüsse darauf zu, ob ein abwartendes Vorgehen bei niedrigem Gleason-Score überhaupt zu rechtfertigen ist.

Des Weiteren stellt sich die Frage, ob der präoperativ Gleason-Score einen relevanten Einfluss auf das Outcome des Patienten hat und wie wichtig dieser überhaupt noch ist, sobald der Gleason-Score des entnommenen Präparats bekannt ist.

Weiterhin wird nach Zusammenhängen zwischen präoperativem PSA-Wert, präoperativem Gleason-Score und der histopathologischen Klassifikation des Prostatektomiepräparats gesucht, um eine möglichst präzise individuelle Risikoeinschätzung für den einzelnen Patienten zu ermöglichen.

C MATERIAL UND METHODEN

Ziel und Aufgabe der vorliegenden Dissertation ist die retrospektive Auswertung des archivierten Aktenmaterials der Patienten, die sich zwischen Januar 2004 und Oktober 2008 in der Urologischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München einer radikalen Prostatektomie im Klinikum Großhadern unterzogen. Dies ergab einen Datensatz von 1907 Patienten.

Aus den Akten wurden folgende Daten erhoben:

- Alter des Patienten,
- Tag der Operation,
- Körpergröße und Gewicht (daraus wurde dann der BMI berechnet),
- präoperativer PSA,
- Befund bei der digital-rektalen Untersuchung,
- Zahl der entnommenen Stenzen und Zahl der positiven Stenzen,
- prozentualer Anteil des Tumorgewebes aus den Stanzbiopsien,
- Gleason-Score der Stanzbiopsien,
- TNM-Klassifikation der operativ entnommenen Prostata (T, N, M, G, R),
- Volumen der entnommenen Prostata sowie
- postoperativer Gleason-Score.

In die verschiedenen Rechnungen gingen jeweils unterschiedliche Patientenzahlen ein, da einige Werte von den Patienten von extern mitgebracht wurden, andere Werte wiederum nicht. So hatten die Patienten z. B. den PSA, den präoperativ bestimmten Gleason-Score sowie den Befund in der digital-rektalen Untersuchung in einem Arztbrief dabei.

Kategoriale Variablen (z. B. Gleason-Scores) wurden untereinander mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests verglichen. Unterschiede zwischen zwei Gruppen bei stetigen Variablen (z. B. Alter, BMI) wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test analysiert, Unterschiede zwischen mehreren Gruppen mit der Kruskal-Wallis-Analyse. Für multivariate

Analysen wurden logistische Regressionsmodelle verwendet. Als signifikant galten p-Werte unter 0,05. Alle Analysen wurden mit der Software STATISTICA 8 (StatSoft, Tulsa, OK) durchgeführt.

D ERGEBNISSE

1 Beschreibung der Rohdaten

1.1 Auswertung präoperativ-klinischer Parameter

Die nachfolgende Tabellen (Tab. 3, 4 und 5) zeigen eine Übersicht über die erhobenen präoperativen Parameter. Tabelle 4 nennt die Anzahl der Patienten, bei denen die digital-rektale Untersuchung suspekt oder nicht-suspekt war.

Tab. 3: Übersicht präoperativ-klinischer Parameter I

| Variable | n Patienten | Mittelwert | Median | Minimum | Maximum | Standard-abweichung |
|-----------------|-------------|------------|--------|---------|---------|---------------------|
| Alter | 1907 | 64,7 | 65,4 | 35,9 | 81,6 | 6,8 |
| BMI | 1817 | 26,7 | 26,3 | 16,9 | 44,9 | 3,4 |
| PSA präoperativ | 1773 | 10,6 | 7,0 | 0,03 | 230,0 | 15,9 |

Tab. 4: Übersicht präoperativ-klinischer Parameter II

| Variable | suspekt | nicht suspekt |
|----------|---------|---------------|
| DRU | 298 | 310 |

Tab. 5: Übersicht präoperativ-klinischer Parameter III

| Gleason-Score der Stanzen | n Patienten |
|---------------------------|-------------|
| 2 bis 6 | 1062 |
| 3 + 4 | 382 |
| 4 + 3 | 146 |
| 8 bis 10 | 175 |
| Gesamtzahl Patienten | 1765 |

1.1.1 Patientenalter zum Zeitpunkt der Operation

Die Männer, die in unser Kollektiv mit aufgenommen wurden, waren zum Zeitpunkt der radikalen Prostatektomie zwischen 35,9 und 81,6 Jahre alt. Bei einer Standardabweichung von 6,8 Jahren beträgt der Mittelwert 64,7 Jahre (vgl. Tab. 3). In der nachfolgenden Abbildung (Abb. 2) sieht man die Altersverteilung der Patienten, diese ist in etwa normal verteilt:

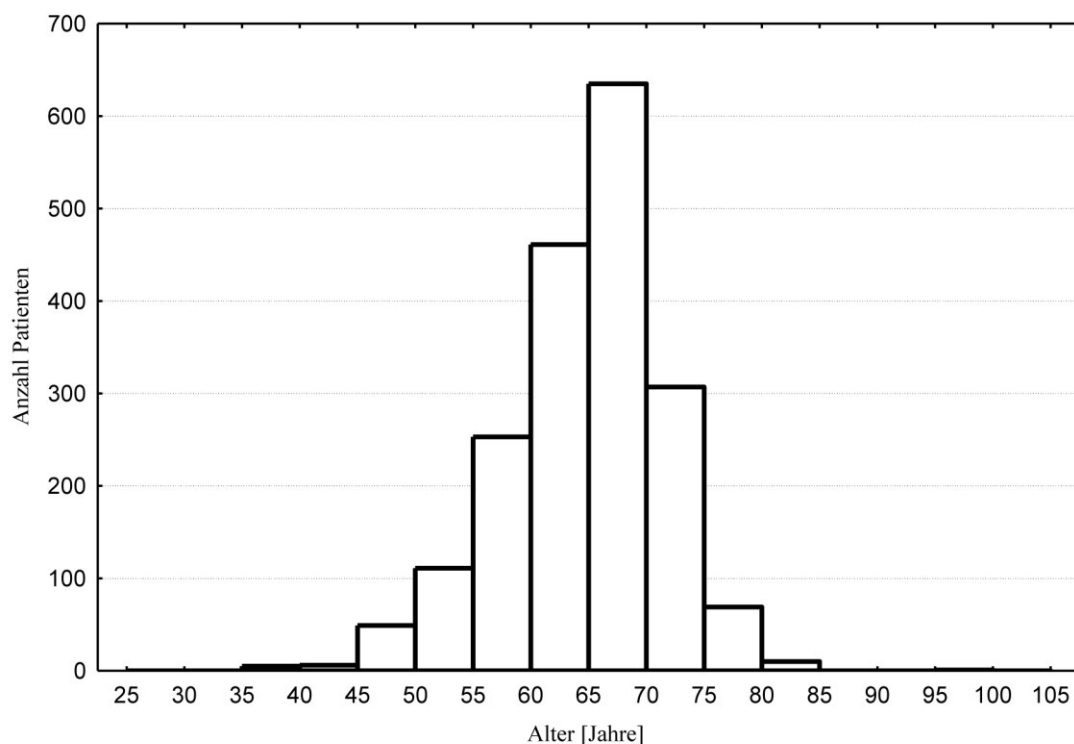


Abb. 2: Altersverteilung der Patienten

Mehr als die Hälfte (57 %) der Patienten war zwischen 60 und 70 Jahre alt, 22 % der Patienten war unter 60 Jahre und nur 1 % der Patienten war über 80 Jahre alt.

1.1.2 BMI der Patienten zum Zeitpunkt der Operation

Das Körpergewicht und die Körpergröße der Patienten lagen zum Zeitpunkt der Operation zwischen 50 kg und 144 kg bzw. zwischen 155 cm und 198 cm. Dabei ergibt

sich, dass der BMI (Body-Mass-Index) zwischen $16,9 \text{ kg/m}^2$ und $44,9 \text{ kg/m}^2$ liegt. Der Mittelwert beträgt $26,7 \text{ kg/m}^2$ bei einer Standardabweichung von $3,4 \text{ kg/m}^2$ (vgl. Tab. 3).

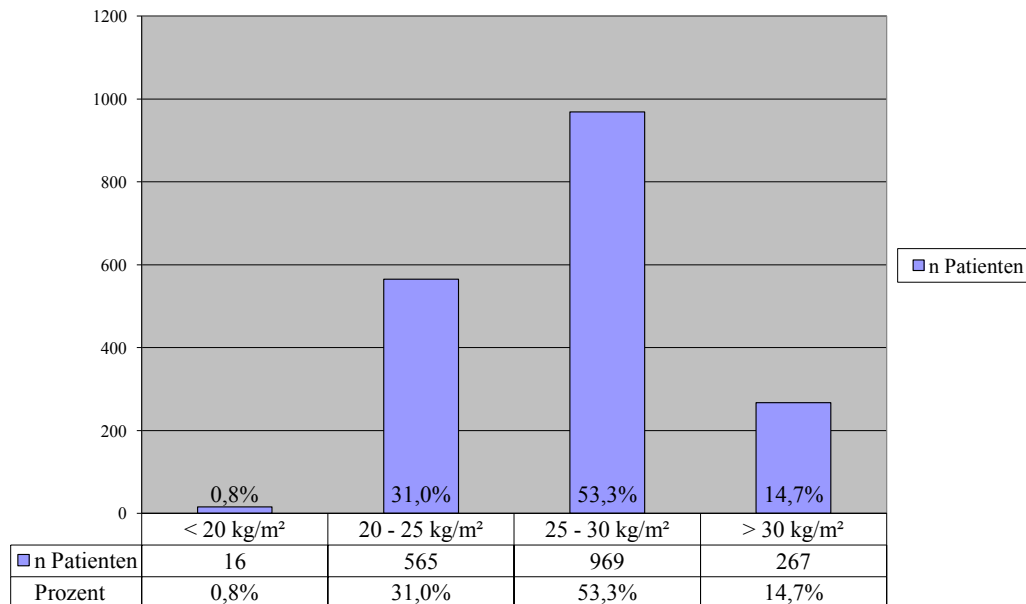


Abb. 3: Verteilung des BMIs der Patienten

Abbildung 3 (Abb. 3) veranschaulicht, dass die Mehrzahl der Patienten (53,3 %) übergewichtig mit einem BMI zwischen 25 kg/m^2 und 30 kg/m^2 war.

1.1.3 Prostata-spezifisches Antigen (PSA) zum Zeitpunkt der Operation

Der Wert des Prostata-spezifischen Antigens (PSA) wurde bei allen Patienten präoperativ bestimmt und lag zwischen $0,03 \text{ ng/ml}$ und $230,0 \text{ ng/ml}$. Damit ergibt sich ein Mittelwert von $10,6 \text{ ng/ml}$, bei einer Standardabweichung von $15,9 \text{ ng/ml}$ (vgl. Tab. 3).

Abbildung 4 (Abb. 4) zeigt, dass mehr als die Hälfte (58,9 %) der Patienten einen PSA zwischen 4,1 ng/ml und 9,9 ng/ml hatte.

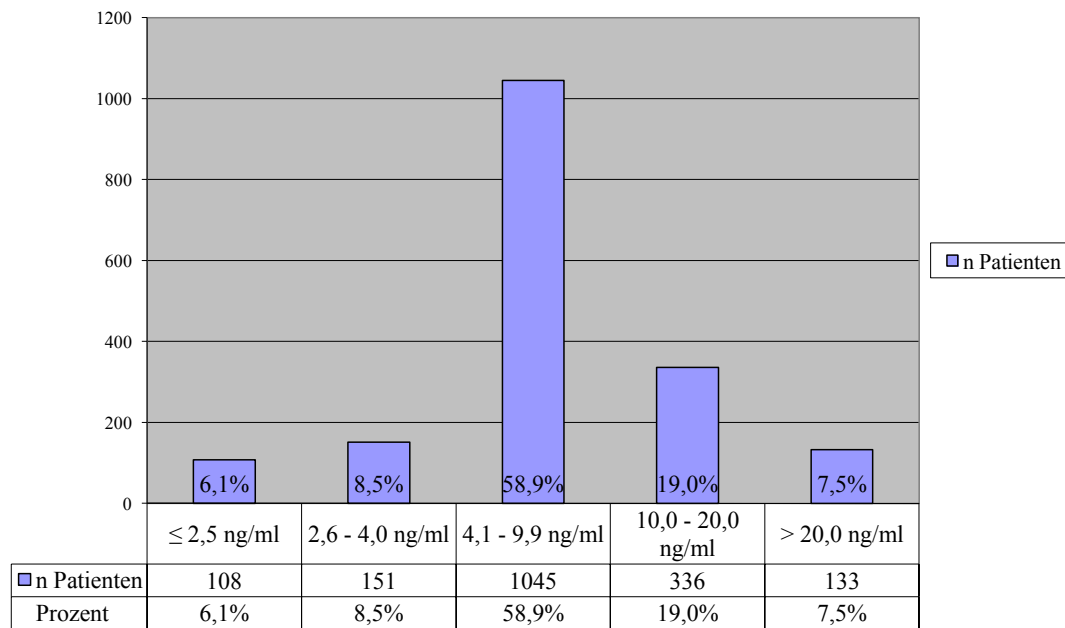


Abb. 4: Verteilung des präoperativen PSAs bei den Patienten

1.1.4 Befund der digital-rektalen Untersuchung (DRU) präoperativ

Bei der digital-rektalen Untersuchung fanden sich die Befunde nicht suspekt und suspekt. In 51 % der Fälle ist der Tastbefund nicht suspekt, d. h. ein unauffälliger Tastbefund mit keinem Anhalt für eine Veränderung der Prostata. In 49 % fand sich allerdings ein suspekter Tastbefund, d. h. mit Anhalt für eine maligne Veränderung der Prostata (vgl. Abb. 5).

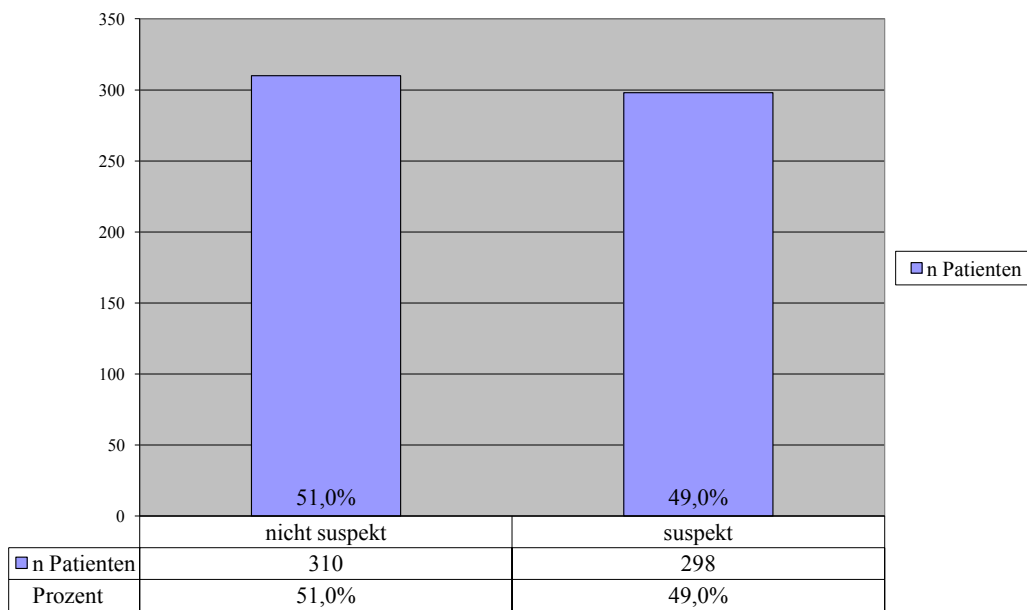


Abb. 5: Verteilung der Befunde bei der DRU

1.1.5 Präoperative Stanzbiopsie

Damit die Diagnose „Prostatakarzinom“ überhaupt gestellt werden kann, muss dieses histologisch in einer Stanzbiopsie gesichert sein. Bei unseren Patienten wurden zwischen 2 und 34 Stanzen entnommen. In den meisten Fällen wurden jedoch 12 Stanzen entnommen (30,1 % der Fälle) und zusammengefasst 21,6 % mit mehr als 12 entnommenen Stanzen (vgl. Abb. 6).

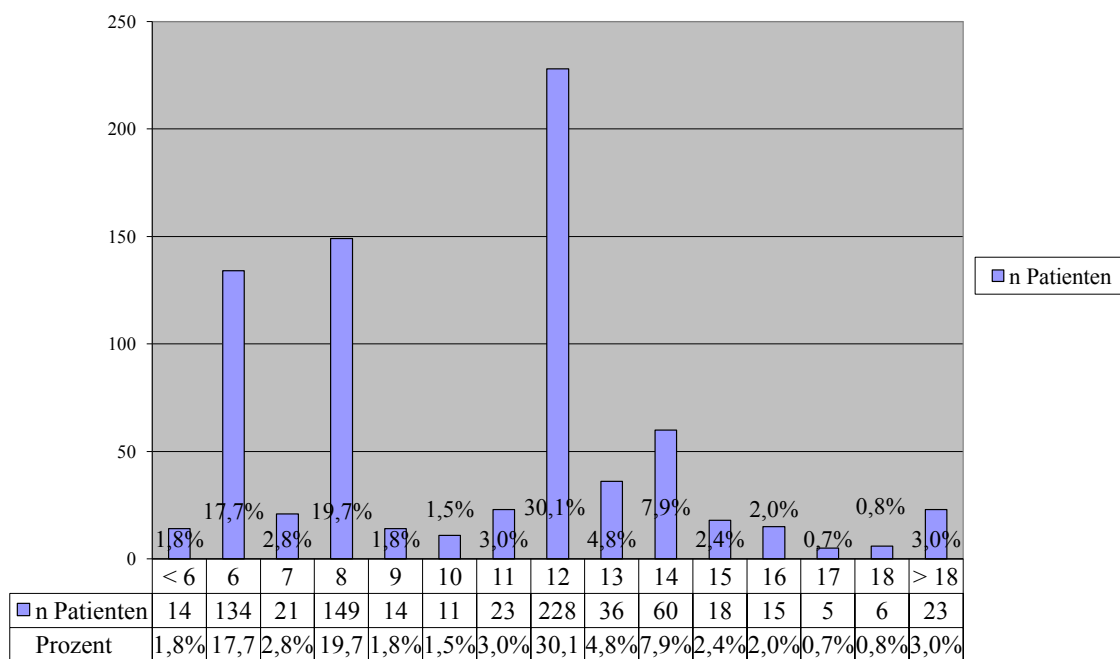


Abb. 6: Anzahl genommener Stanzen bei Biopsie

Bei den entnommenen Probeentnahmen waren zwischen 1 und 22 Stanzen positiv. Im nachfolgenden Diagramm sieht man sehr gut, dass in den meisten Fällen (21,4 %) nur 1 Stanze positiv war. Die Häufigkeit der positiven Stanzen nimmt ungefähr indirekt proportional zur Anzahl der positiven Stanzen ab (vgl. Abb. 7).

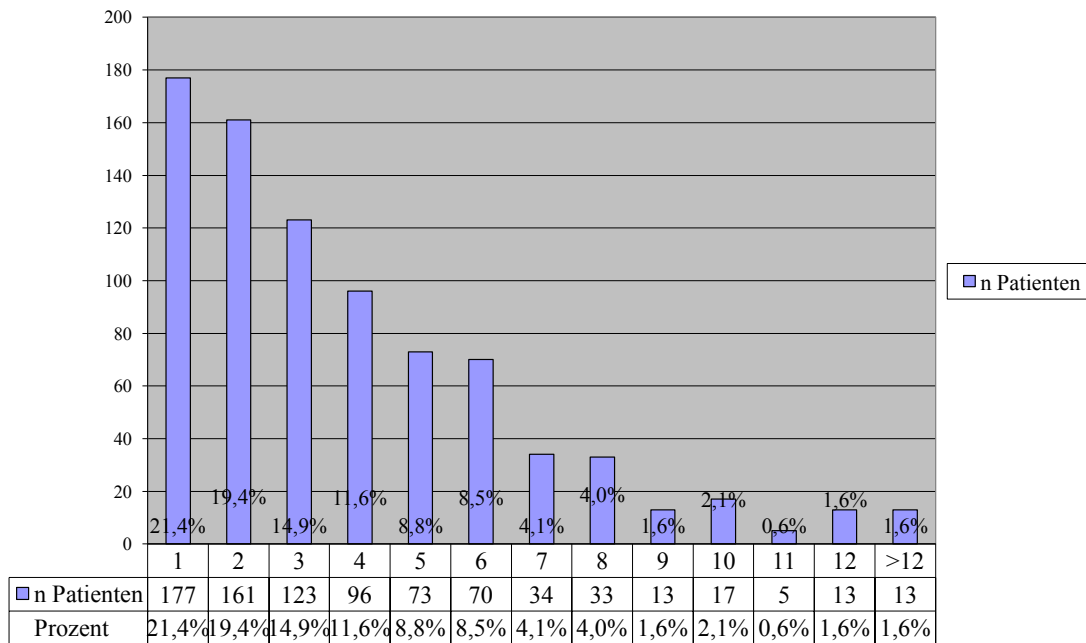


Abb. 7: Anzahl positiver Stanzen bei Biopsie

1.1.6 Gleason-Score der Stanzbiopsie

Die Stanzbiopsien der Prostata ergaben in über der Hälfte der Fälle (60,1 %) einen low-grade-Tumor; wobei sich bei 47,9 % der Patienten ein Gleason-Score von 6 fand.

Die nachfolgenden Abbildung (Abb. 8) und Tabelle (Tab. 6) zeigen die Häufigkeitsverteilung des präoperativen Gleason-Scores noch deutlicher:

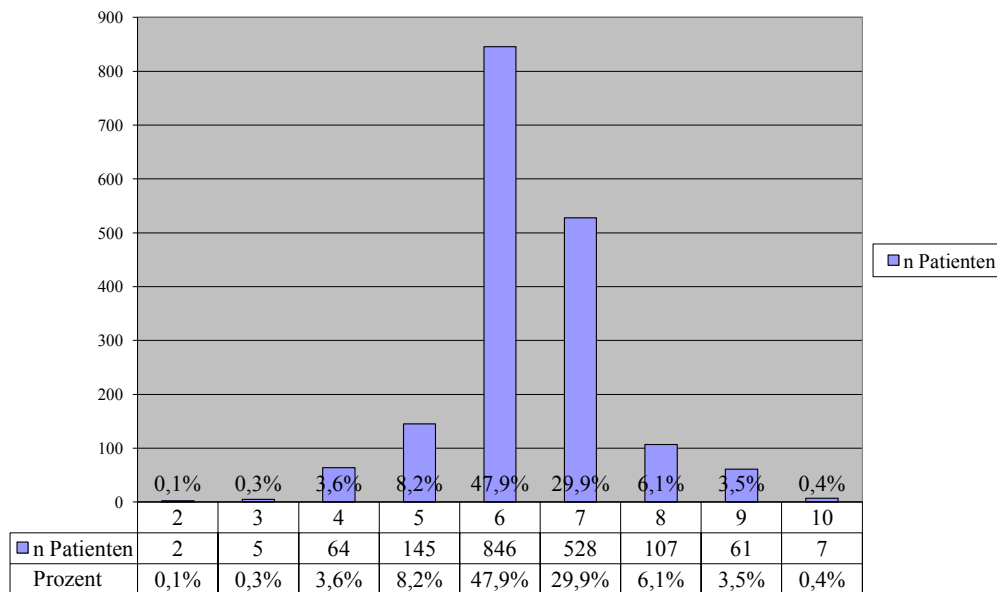


Abb. 8: Häufigkeitsverteilung des Gleason-Scores präoperativ

Tab. 6: Verteilung des präoperativen Gleason-Scores in Risikogruppen zusammengefasst

| Gleason-Score | n Patienten | Prozent |
|---------------|-------------|---------|
| 2 bis 6 | 1062 | 60,2 % |
| 3 + 4 | 382 | 21,6 % |
| 4 + 3 | 146 | 8,3 % |
| 8 bis 10 | 175 | 9,9 % |

1.2 Auswertung postoperativ-pathologischer Parameter

In den nachfolgenden Tabellen (Tab. 7 und 8) sind die postoperativ erhobenen Parameter zusammengefasst:

Tab. 7: Übersicht postoperativ-pathologischer Parameter I

| Variable | n Patienten | Mittelwert | Median | Minimum | Maximum | Standard-abweichung |
|-----------------------------|-------------|------------|--------|---------|---------|---------------------|
| Prostata-Volumen [g] | 950 | 41,5 | 36 | 4 | 180 | 21,1 |
| PSA-Dichte [ng/ml/g] | 893 | 0,263 | 0,182 | 0,007 | 2,884 | 0,301 |

Tab. 8: Übersicht postoperativ-pathologischer Parameter II

| Variable | n Patienten |
|-------------------------------------|-------------|
| pT | |
| pT2 | 1373 |
| pT3 | 493 |
| pT4 | 10 |
| N | |
| N0 | 1746 |
| N1 | 96 |
| G | |
| G1 | 16 |
| G2 | 852 |
| G3 | 897 |
| R | |
| R0 | 1362 |
| R1 | 394 |
| postoperativer Gleason-Score | |
| 2 | 1 |
| 3 | 1 |
| 4 | 12 |
| 5 | 88 |
| 6 | 784 |
| 7 | 695 |
| 8 | 140 |
| 9 | 120 |
| 10 | 6 |

1.2.1 Tumorstadium des Prostatektomiepräparats nach der TNM-Klassifikation (UICC 2009)

Wie bereits in der Einleitung erwähnt, wird das Prostatakarzinom auch, genauso wie andere Tumoren, nach der TNM-Klassifikation eingeteilt.

1.2.1.1 Tumorstadium (T)

In dem vorliegenden Patientenkollektiv gibt es 1373 Patienten (73,2 %) im Stadium pT2, 493 Patienten (26,3 %) wurden als pT3 klassifiziert und 10 Patienten (0,5 %) wurden in das Stadium pT4 eingestuft. Die Mehrzahl der Patienten hat also einen Tumor, der auf die Prostata beschränkt ist (Stadium pT2) (vgl. Tab. 9).

Tab. 9: Verteilung des T-Stadiums im Prostatektomiepräparat

| | n Patienten | Prozent |
|-----|-------------|---------|
| pT2 | 1373 | 73,2% |
| pT3 | 493 | 26,3% |
| pT4 | 10 | 0,5% |

1.2.1.2 Lymphknotenstatus (N)

Der Status der Lymphknoten war bei fast allen Prostatektomiepräparaten N0, d. h. nur 5,2 % der Lymphknoten zeigte einen Befall mit Tumorzellen (vgl. Abb. 9).

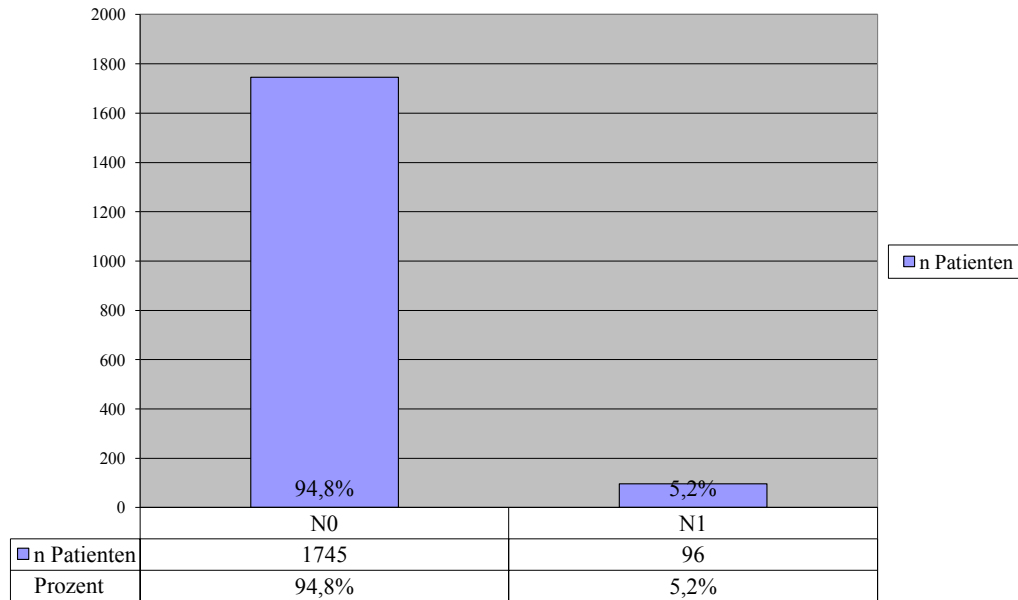


Abb. 9: Lymphknotenstatus

1.2.1.3 Fernmetastasen (M)

Da nur Patienten prostatektomiert werden, bei denen keine Fernmetastasen nachweisbar sind und somit als M0 eingestuft werden, hatten alle Patienten unseres Kollektivs das Stadium M0.

1.2.1.4 Grading der WHO (G)

In unserem Patientenkollektiv waren 16 Patienten (0,9 %) mit G1, 852 Patienten (48,3 %) mit G2 und 897 Patienten (50,8 %) mit G3 eingestuft (vgl. Tab. 10).

Tab. 10: WHO-Grading (G)

| | n Patienten | Prozent |
|-----------|-------------|---------|
| G1 | 16 | 0,9% |
| G2 | 852 | 48,3% |
| G3 | 897 | 50,8% |

1.2.1.5 Resektionsrand des Prostatektomiepräparats (R)

Der Resektionsrand der entnommenen Prostatae war in 77,6 % Fällen tumorfrei (R0). In 22,4 % der Fälle fand sich Tumorgewebe an den Absetzungsrändern (R1) (vgl. Tab. 11).

Tab. 11: Status des Resektionsrands des Prostatektomiepräparats

| | n Patienten | Prozent |
|-----------|-------------|---------|
| R0 | 1362 | 77,6% |
| R1 | 394 | 22,4% |

1.2.2 Gleason-Score des Prostatektomiepräparats

Bei der postoperativen Einstufung des Prostatektomiepräparats in den Gleason-Score fand sich in unserer Patientenauslese am häufigsten ein Gleason-Score von 6 mit 42,4 %, dicht gefolgt vom Gleason-Score 7 mit 37,7 %, wobei auf die Gruppe 3 + 4 28,2 % und auf die Gruppe 4 + 3 9,5% entfielen. Die weitere Verteilung des

postoperativ ermittelten Gleason-Scores durch die Pathologen ist in den folgenden Abbildungen (Abb. 10 und Tab. 12) zu sehen:

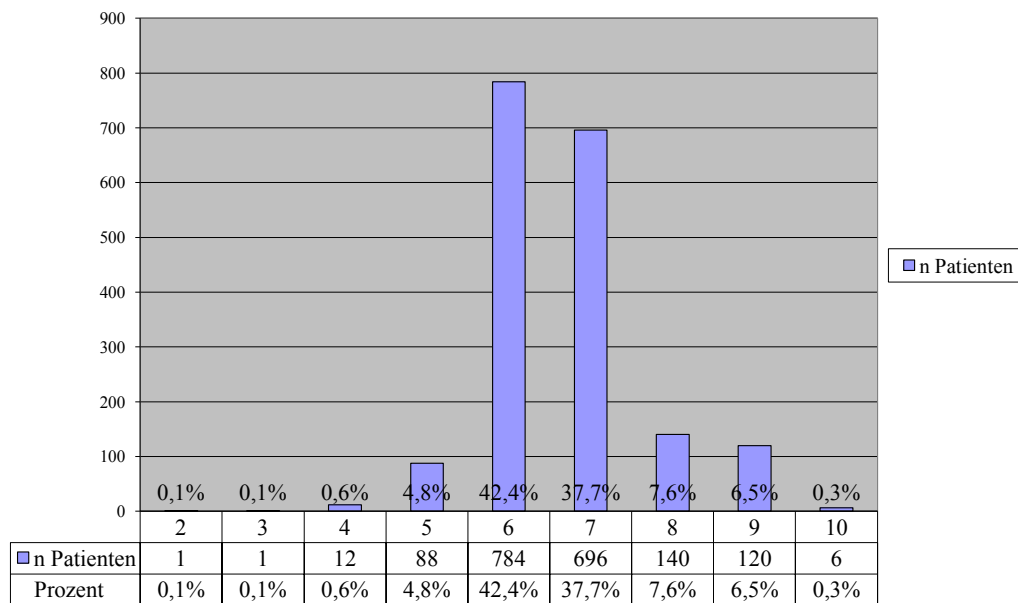


Abb. 10: Verteilung des Gleason-Scores postoperativ

Tab. 12: Gleason-Score postoperativ in Risikogruppen zusammengefasst

| Gleason-Score | n Patienten | Prozent |
|---------------|-------------|---------|
| 2 bis 6 | 886 | 47,9% |
| 3 + 4 | 521 | 28,2% |
| 4 + 3 | 175 | 9,5% |
| 8 bis 10 | 266 | 14,4% |

1.2.3 Volumen des Prostatektomiepräparats

Das Volumen der Prostata wurde bei unseren Patienten mittels Wiegen des entnommenen Präparats mitsamt anhängenden Samenblasen bestimmt. Die Größe der entnommenen Prostatae schwankte bei den Patienten zwischen minimal 4 cm³ und

maximal 180 cm³. Damit ergeben sich ein Mittelwert von 41,5 cm³ und eine Standardabweichung von 21,1 cm³ (vgl. Tab. 7).

1.2.4 PSA-Dichte

Die PSA-Dichte ist definiert als die PSA-Konzentration in Abhängigkeit vom Prostatavolumen (PSA-Wert / Prostatavolumen), d. h. je höher der PSA-Wert ist und je kleiner gleichzeitig die Prostata, desto höher ist die PSA-Dichte.

Im vorliegenden Kollektiv befinden sich die Werte für die PSA-Dichte zwischen 0,006 ng/ml/g und 2,884 ng/ml/g, mit einem Median bei 0,182 ng/ml/g, einem Mittelwert von 0,263 ng/ml/g und einer Standardabweichung von 0,301 ng/ml/g (vgl. Tab. 7).

1.2.5 Häufigkeitsverteilung des pT-Stadiums bei Resektionsrand (R), Lymphknotenstatus (N) und postoperativem Gleason-Score

In der nachfolgenden Tabelle (Tab. 13) ist zusammenfassend dargestellt, wie die Häufigkeiten der einzelnen pT-Stadien – betreffend den Resektionsrand R des Prostatektomiepräparats, den Lymphknotenstatus N und den postoperativen Gleason-Score – verteilt sind.

Der Resektionsrand war vor allem im Stadium pT2 R0, im Stadium pT3 annähernd hälftig R0 und R1 sowie im Stadium pT4 hauptsächlich R1.

Der Lymphknotenstatus war Stadium pT2 fast ausschließlich (99,2 %) N0, im Stadium pT4 nur mehr zu 60 % N0.

Der postoperative Gleason-Score war im pT2-Stadium hauptsächlich zwischen 2 und 6, wohingegen sich im Stadium pT4 hauptsächlich ein Gleason-Score zwischen 8 und 10 fand (77,8 %).

Tab. 13: Häufigkeitsverteilung des pT-Stadiums bei Resektionsrand (R),
Lymphknotenstatus (N) und postoperativem Gleason-Score

| | pT2 | pT3 | pT4 |
|--|---------------|--------------|------------|
| R | | | |
| R0 | 1115 (88,6 %) | 219 (47,5 %) | 1 (12,5 %) |
| R1 | 143 (11,4 %) | 242 (52,5 %) | 7 (87,5 %) |
| N | | | |
| N0 | 1326 (99,2 %) | 400 (83,2 %) | 6 (60,0 %) |
| N1 | 11 (0,8 %) | 81 (16,8 %) | 4 (40,0 %) |
| Gleason-Score im Prostatektomiepräparat | | | |
| 2 bis 6 | 809 (60,4 %) | 63 (13,2 %) | 2 (22,2 %) |
| 3 + 4 | 37 (27,6 %) | 145 (30,3 %) | 0 (0 %) |
| 4 + 3 | 91 (6,8 %) | 84 (17,6 %) | 0 (0 %) |
| 8 bis 10 | 70 (5,2 %) | 186 (38,9 %) | 7 (77,8 %) |

2 Vergleichende Analyse

Im folgenden Kapitel werden die präoperativ-klinischen mit den postoperativ-pathologischen Tumorstadien und Malignitätseinstufungen des Prostatakarzinoms verglichen.

2.1 Univariate Korrelation: Gleason-Score in Stanzbiopsie und Prostatektomiepräparat

Ein Vergleich der präoperativ bestimmten Gleason-Scores in den Stanzbiopsien mit dem postoperativ bestimmten Gleason-Score der Prostatektomiepräparate zeigt, dass in 843 Fällen (48,9 %) der prä- mit dem postoperativ bestimmten Gleason-Score übereinstimmte. In 275 Fällen (15,9 %) erfolgte ein Downgrading, d. h. in der Stanzbiopsie erfolgte eine zu maligne Einstufung des Prostatakarzinoms, und in 607 Fällen (35,2 %) erfolgte ein Upgrading, also eine zu benigne Einstufung des Prostatakarzinoms präoperativ (vgl. Abb. 11).

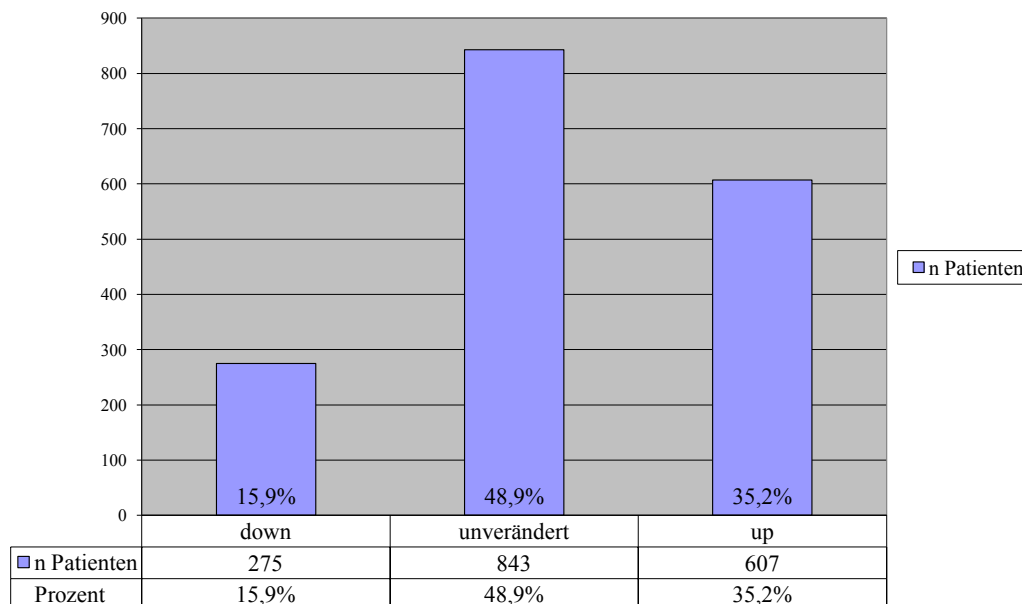


Abb. 11: Veränderung des Gleason-Scores prä- zu postoperativ

In der nachfolgenden Tabelle (Tab. 14) zeigen die im Bereich der farblich unterlegten Diagonalen befindlichen Zahlenwerte die numerische Häufigkeit der Gleason-Werte an, die prä- und postoperativ gleich waren. Die Zahlenwerte, die sich unterhalb der Diagonalen befinden, zeigen ein Downgrading an (präoperativ maligner eingeschätzt), die oberhalb der Diagonalen befindlichen Zahlenwerte zeigen ein Upgrading an (präoperativ benigner eingeschätzt).

Tab. 14: Zusammenschau des Gleason-Scores prä- und postoperativ

| | | Gleason-Score im Prostatektomiepräparat (postoperativ) | | | | | | | | | | |
|--|-------|--|---|---|----|-----|-------|-------|-----|-----|----|-------|
| | | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 3 + 4 | 4 + 3 | 8 | 9 | 10 | Summe |
| Gleason-Score in Stanzbiopsie (präoperativ) | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 2 |
| | 3 | 0 | 0 | 0 | 1 | 3 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 5 |
| | 4 | 1 | 0 | 4 | 9 | 32 | 14 | 1 | 1 | 0 | 0 | 62 |
| | 5 | 0 | 0 | 0 | 24 | 77 | 22 | 8 | 6 | 2 | 0 | 139 |
| | 6 | 0 | 0 | 4 | 35 | 470 | 207 | 52 | 43 | 15 | 0 | 826 |
| | 3 + 4 | 0 | 1 | 1 | 7 | 120 | 159 | 42 | 32 | 15 | 0 | 377 |
| | 4 + 3 | 0 | 0 | 0 | 3 | 23 | 45 | 41 | 20 | 10 | 1 | 143 |
| | 8 | 0 | 0 | 0 | 2 | 11 | 25 | 14 | 22 | 30 | 1 | 105 |
| | 9 | 0 | 0 | 0 | 1 | 3 | 6 | 3 | 11 | 34 | 2 | 60 |
| | 10 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 2 | 2 | 6 |
| Summe | | 1 | 1 | 9 | 82 | 740 | 479 | 161 | 136 | 110 | 6 | 1725 |

Aus Tabelle 14 ergibt sich Tabelle 15, welche die Veränderung des Gleason-Scores prä- und postoperativ in den Risikogruppen zusammengefasst sowie die prozentuale Verteilung der exakten Übereinstimmung des Gleason-Scores bzw. eines Up- oder Downgradings zeigt.

Tab. 15: Übereinstimmung des Gleason-Scores prä- und postoperativ

| | | Gleason-Score im Prostatektomiepräparat (postoperativ) | | | | Summe | exakte Übereinstimmung | Upgrading | Downgrading |
|---|----------|--|-------|-------|----------|-------|---------------------------|-----------|-------------|
| | | 2 bis 6 | 3 + 4 | 4 + 3 | 8 bis 10 | | | | |
| Gleason-Score in Stanzbiopsie (präoperativ) | 2 bis 6 | 661 | 243 | 61 | 69 | 1034 | 63,9 % | 36,1 % | 0,0 % |
| | 3 + 4 | 129 | 159 | 42 | 47 | 377 | 42,2 % | 23,6 % | 34,2 % |
| | 4 + 3 | 26 | 45 | 41 | 31 | 143 | 28,7 % | 21,7 % | 56,6 % |
| | 8 bis 10 | 17 | 32 | 17 | 105 | 171 | 61,4 % | 0,0 % | 38,6 % |
| | Summe | 833 | 479 | 161 | 252 | 1725 | | | |

In der nachfolgenden Abbildung (Abb. 12) ist dargestellt, um wie viele Stufen das Down- bzw. Upgrading erfolgte. So erfolgte bei 230 Patienten (13,3 %) ein Downgrading um 1 Gleason-Punkt (-1) und bei 429 Patienten (24,9 %) ein Upgrading um 1 Gleason-Punkt (+1).

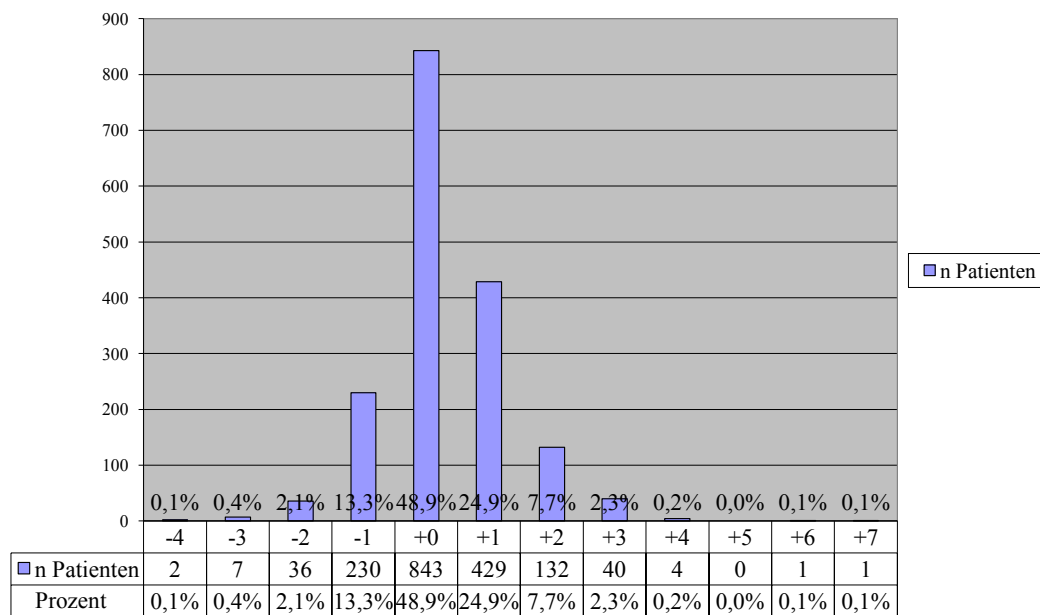


Abb. 12: Veränderung des Gleason-Scores in Stufen (Gleason Score postoperativ minus Gleason-Score präoperativ)

2.2 Univariate Korrelationen: Zusammenhang der einzelnen Parameter mit einem Up- und Downgrading

In der nachfolgenden Tabelle (Tab. 16) sind alle unsere Ergebnisse vergleichend nebeneinander gestellt.

Tab. 16: Vergleich klinischer und pathologischer Patientencharakteristika Upgrading-Gruppe vs. Downgrading-Gruppe vs. unverändertem Gleason-Score

| | Upgrading | Downgrading | unverändert | n (gesamt) | p-Wert |
|---|-----------------------|-----------------------|-----------------------|---------------|---------|
| n | 607 (35,2%) | 275 (15,9%) | 843 (48,9%) | 1907 | |
| Alter (Mittelwert \pm Standardabweichung) | 64,6 \pm 6,5 (607) | 65 \pm 7,3 (275) | 64,5 \pm 6,6 (843) | 1725 | 0,189 |
| BMI (kg / m ²) (Mittelwert \pm Standardabweichung) | 26,7 \pm 3,4 (589) | 26,7 \pm 3,5 (272) | 26,7 \pm 3,3 (826) | 1687 | 0,829 |
| PSA (ng / ml) (Mittelwert \pm Standardabweichung) | 11,3 \pm 15,8 (572) | 10,1 \pm 15,8 (264) | 10,5 \pm 17,0 (794) | 1630 | 0,144 |
| Gleason-Score in Stanzbiopsie | | | | 1725 | < 0,001 |
| 2 bis 6 | 496 (81,7%) | 40 (14,5%) | 498 (59,1%) | | |
| 3 + 4 | 47 (7,7%) | 129 (46,9%) | 201 (23,8%) | | |
| 4 + 3 | 31 (5,1%) | 26 (9,5%) | 86 (10,2%) | | |
| 8 bis 10 | 33 (5,4%) | 80 (29,1%) | 58 (6,9%) | | |
| Gleason-Score im Prostatektomiepräparat | | | | 1725 | < 0,001 |
| 2 bis 6 | 123 (20,3%) | 212 (77,1%) | 498 (59,1%) | | |
| 3 + 4 | 243 (40,0%) | 32 (11,6%) | 204 (24,2%) | | |
| 4 + 3 | 61 (10,1%) | 17(6,2%) | 83 (9,6%) | | |
| 8 bis 10 | 180 (29,7%) | 14 (5,1%) | 58 (6,9%) | | |
| Prostatavolumen (g) (Mittelwert \pm Standardabweichung) | 39,4 \pm 19,2 (334) | 42,7 \pm 23,3 (153) | 43,2 \pm 22,0 (427) | 914 | 0,07 |
| PSA-Dichte (ng / ml / g) (Mittelwert \pm Standardabweichung) | 0,31 \pm 0,4 (317) | 0,24 \pm 0,2 (148) | 0,24 \pm 0,25 (397) | 862 | 0,006 |
| pT | | | | 1709 | < 0,001 |
| pT1 | 1 (0,2%) | 1 (0,4%) | 9 (1,1%) | | |
| pT2 | 387 (64,0%) | 221 (80,9%) | 630 (75,8%) | | |
| pT3 | 212 (35,0%) | 51 (18,7%) | 189 (22,7%) | | |
| pT4 | 5 (0,8%) | 0 (0%) | 3 (0,4%) | | |
| N | | | | 1678 | < 0,001 |
| N0 | 544 (91,9%) | 262 (98,1%) | 787 (96,1%) | | |
| N1 | 48 (8,1%) | 5 (1,9%) | 32 (3,9%) | | |
| G | | | | 1609 | < 0,001 |
| G1 | 0 (0%) | 8 (3,1%) | 5 (0,6%) | | |
| G2 | 135 (24,2%) | 190 (73,6%) | 464 (58,5%) | | |
| G3 | 423 (75,8%) | 60 (23,3%) | 324 (40,9%) | | |
| R | | | | 1600 | < 0,001 |
| R0 | 401 (71,4%) | 206 (81,1%) | 627 (80,0%) | | |
| R1 | 161 (28,6%) | 48 (18,9%) | 157 (20,0%) | | |
| DRU | | | | 552 | 0,687 |
| suspekt | 91 (51,4%) | 36 (45,6%) | 146 (49,3%) | | |
| nicht suspekt | 86 (48,6%) | 43 (54,4%) | 150 (50,7%) | | |
| genommene Stenzen präop. (Mittelwert \pm Standardabweichung) | 10,3 \pm 3,4 (263) | 9,9 \pm 3,8 (121) | 10,7 \pm 3,7 (411) | 795 | 0,098 |
| positive Stenzen präoperativ (Mittelwert \pm Standardabweichung) | 4,1 \pm 3,5 (251) | 3,6 \pm 2,6 (120) | 3,9 \pm 2,8 (401) | 772 | 0,653 |
| % Stanze positiv | 249 | 120 | 400 | 769 | 0,816 |

2.2.1 Übersicht bzw. Verteilung in low-/ intermediate-/ high-risk-Gruppen

Betrachtet man die Veränderung des Gleason-Scores in Abhängigkeit von den low- (Gleason 2 bis 6), intermediate- (Gleason 7 mit genauerer Unterteilung in 3 + 4 und 4 + 3) und high-risk-Gruppen (Gleason 8 bis 10) präoperativ, so fällt auf, dass in der präoperativen high-risk-Gruppe mehr Downgrading (46,8 %) und gleichbleibendes Grading (33,9 %) stattfand und in der low-risk-Gruppe vor allem ein Upgrading (48,0 %) und ein gleichbleibender Gleason-Grad (48,2 %) zu beobachten war (vgl. Abb. 13).

Auch in der intermediate-Gruppe mit der Gleason-3 + 4- und der Gleason-4 + 3-Gruppe ist meist keine Veränderung zu beobachten: der präoperative Gleason-Score in der Gleason-3 + 4-Gruppe blieb überwiegend (zu 53,3 %) gleich, genauso wie in der Gleason-4 + 3-Gruppe überwiegend (zu 60,1 %) ein gleich bleibender Gleason-Score (vgl. Abb. 13).

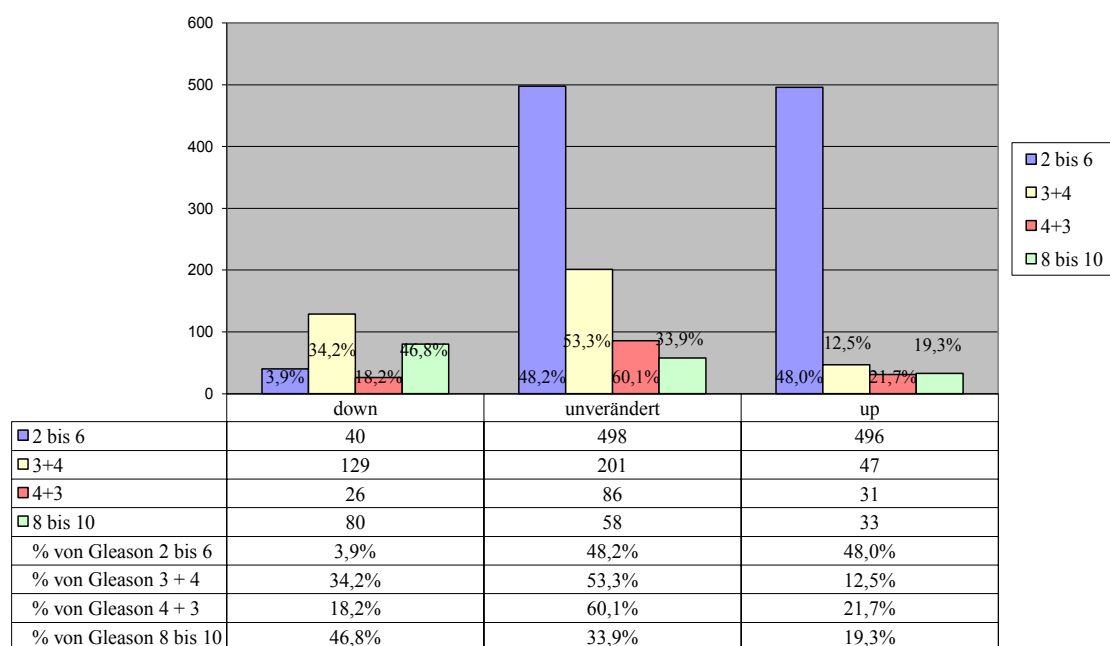


Abb. 13: Veränderung des Gleason-Gradings in Abhängigkeit vom Gleason-Score präoperativ

Betrachtet man die Gruppen der Gleason-Score-Unstimmigkeiten in Abhängigkeit von den postoperativen Risikogruppen, dann erkennt man, dass die postoperative high-grade-Gruppe (71,4 %) hauptsächlich upgegradet worden sind, genauso wie die postoperative Gleason- 3 + 4 – Gruppe (zu 50,7 %). Bei der postoperativen Gleason- 4 + 3 -Gruppe, war der Gleason-Score jedoch hauptsächlich (zu 51,6 %) gleich geblieben. (vgl. Abb. 14).

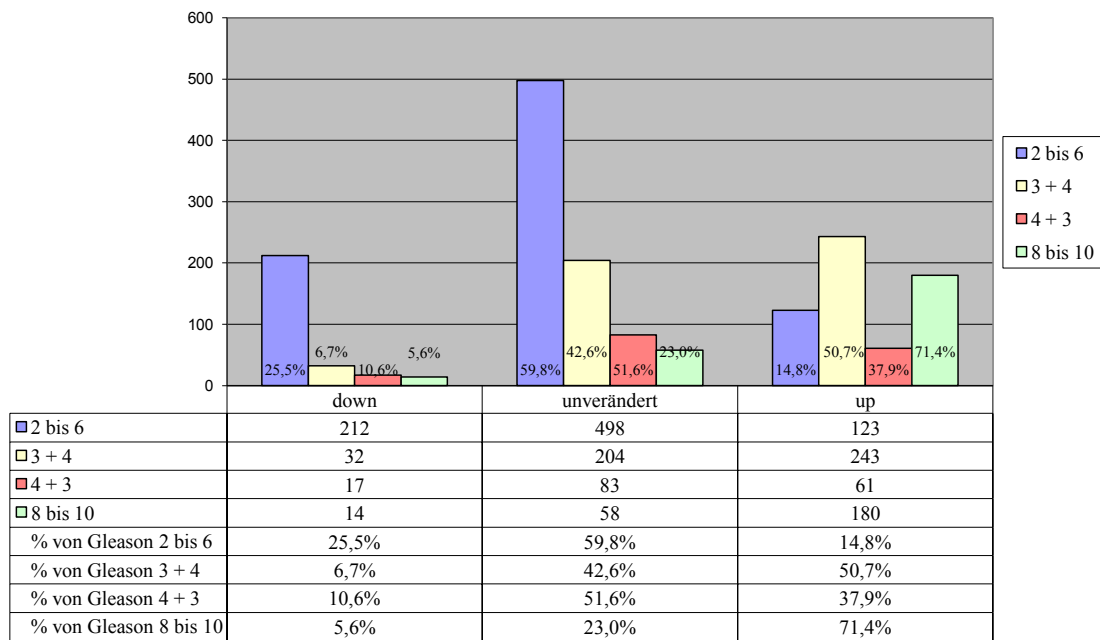


Abb. 14: Veränderung des Gleason-Scores in Abhängigkeit vom Gleason-Score postoperativ

In der nachfolgenden Abbildung (Abb. 15) ist nochmals die Aufteilung des präoperativen Gleason-Scores in Upgrading, Downgrading und unverändertem Gleason-Score dargestellt. Man sieht, dass ein Upgrading vor allem in der low-risk-Gruppe (Gleason-Score 2 bis 6) vorkam. In der präoperativen intermediate-risk-Gruppe, mit Gleason-Score 3 + 4 war überwiegend ein Downgrading postoperativ zu sehen.

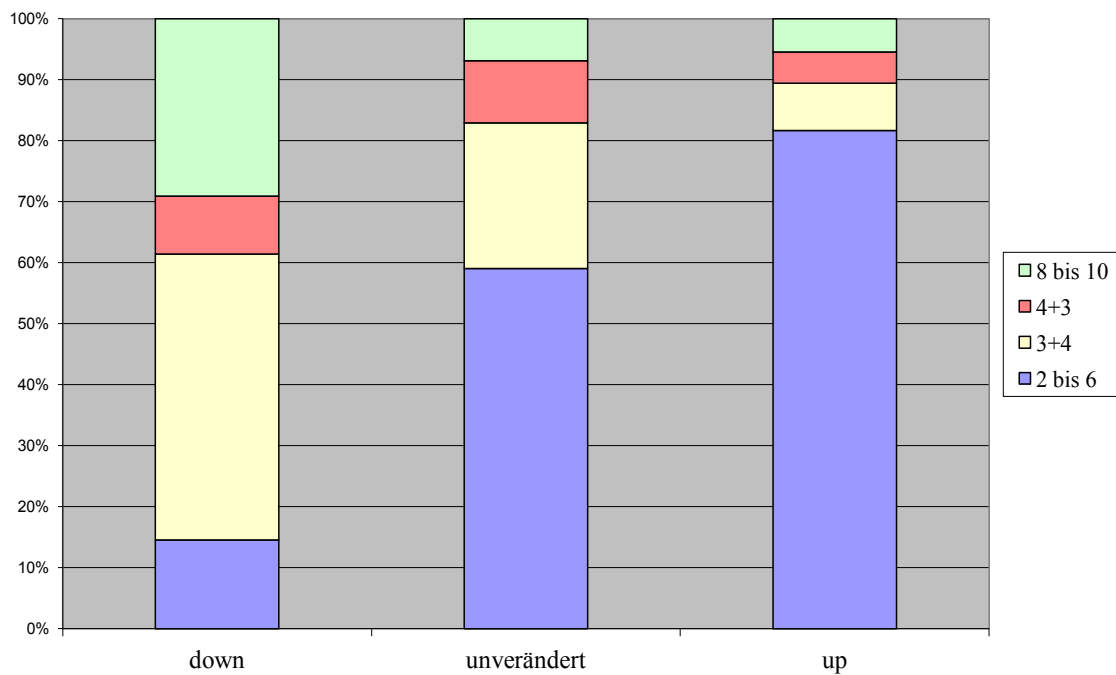


Abb. 15: präoperativer Gleason-Score unterteilt in Upgrading, Downgrading und unverändertem Gleason-Score

2.2.2 Zusammenhang zwischen Alter des Patienten zum Zeitpunkt der Operation und Up- bzw. Downgrading

Betrachtet man die Veränderung des Gleason-Scores prä-/ postoperativ in Abhängigkeit vom Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Operation, so ergab sich kein signifikanter Unterschied (p-Wert 0,189). Die Mittelwerte in den drei Gruppen liegen zwischen 64,5 Jahre und 65 Jahre (vgl. Tab. 16 und Abb. 16).

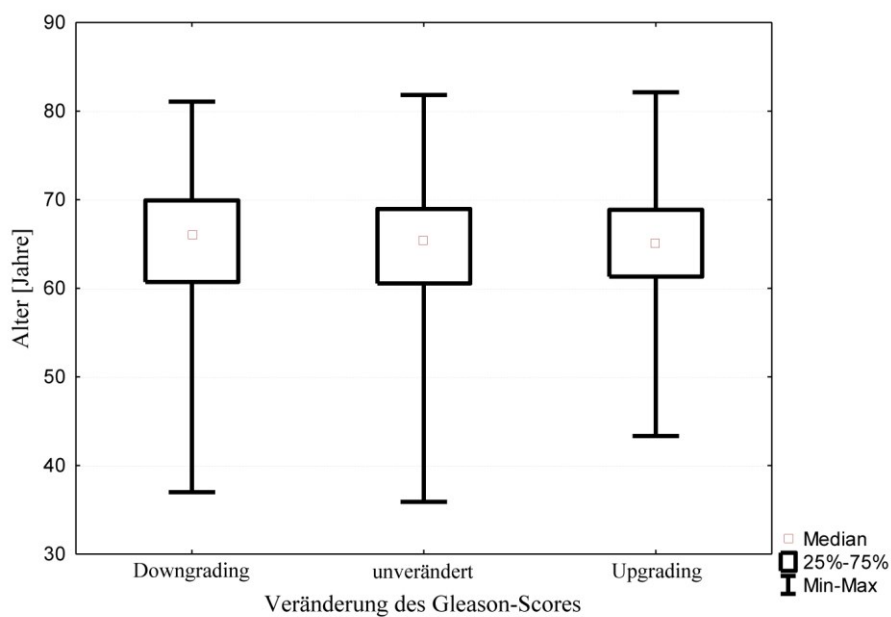


Abb. 16: Veränderung des Gleason-Scores in Abhängigkeit vom Alter der Patienten

2.2.3 Zusammenhang zwischen BMI und Up- bzw. Downgrading

Wenn man die Veränderung prä-/ postoperativer Gleason-Score in Abhängigkeit zum Body-Mass-Index (BMI) setzt, so ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit niedrigem BMI und den Patienten mit hohem BMI (p-Wert 0,829) (vgl. Abb. 17), der Mittelwert in den drei Vergleichsgruppen liegt jeweils bei 26,7 kg/m² (vgl. Tab. 16).

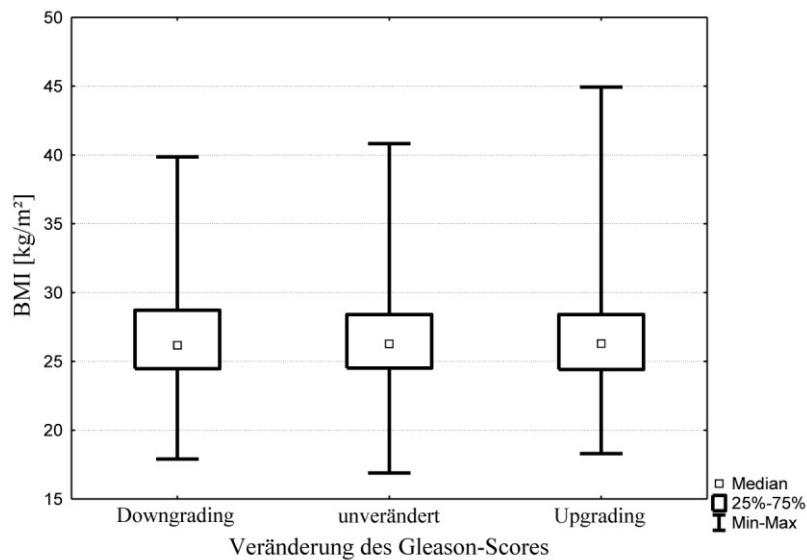


Abb. 17: Veränderung des Gleason-Scores in Abhängigkeit vom BMI

2.2.4 Zusammenhang zwischen PSA und Up- bzw. Downgrading

Es wurde der Versuch unternommen, eine Korrelation zwischen der Höhe des präoperativ bestimmten PSA-Werts und der Höhe des Gleason-Scores zu finden.

Der PSA wurde sowohl als kontinuierlicher Wert (Abb. 18) mit einer Veränderung des Gleason-Scores korreliert als auch als kategorialer Wert (Abb. 20). In beiden Rechnungen ergab sich es keine signifikante Korrelation: der p-Wert beim PSA als kontinuierlicher Wert beträgt 0,144 und beim PSA als kategorialer Wert 0,213.

Beim PSA als kontinuierlichen Wert liegen die Mittelwerte der Vergleichsgruppen nahe zusammen bei $10,1 \pm 15,8$ ng/ml (Downgrading), $10,5 \pm 17,0$ ng/ml (unverändert) und $11,3 \pm 15,8$ ng/ml (Upgrading) (vgl. Tab. 16).

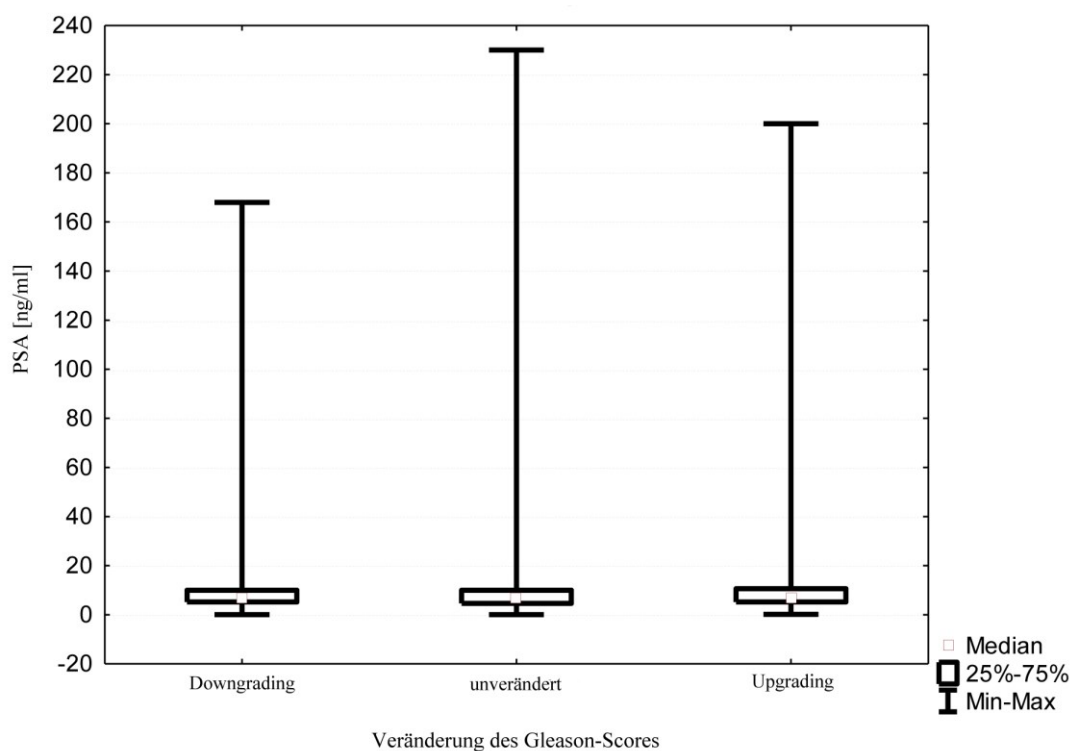


Abb. 18: Veränderung des Gleason-Scores in Abhängigkeit vom PSA präoperativ mit PSA als kontinuierlichem Wert

In der Abbildung (Abb. 19) zur Rechnung mit dem PSA als kategorialen Wert sieht man für die Verteilung der Gleason-Veränderung in den einzelnen PSA-Gruppen annähernd eine Gaußsche Normalverteilung. Der Anteil der downgegradeten Patienten bewegt sich zwischen 12,6 % und 17,3 %, der Anteil der upgegradeten Patienten schwankt zwischen 24,8 % und 40,9 % und der Anteil der gleichbleibenden Gleason-Scores ist zwischen 46,5 % und 58,6 %.

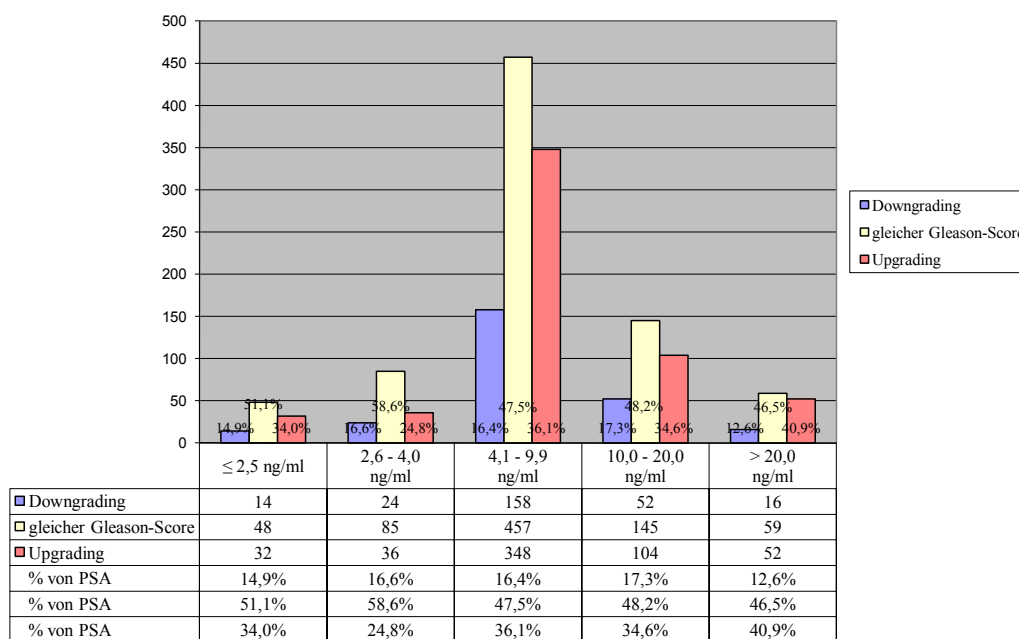


Abb. 19: Veränderung des Gleason-Scores in Abhängigkeit vom PSA präoperativ mit PSA als kategorialen Wert

2.2.5 Zusammenhang zwischen DRU-Befund und Up- bzw. Downgrading

Die Veränderung und die Konkordanz des Gleason-Scores prä- und postoperativ ergab ebenfalls keinen signifikanten Unterschied zwischen suspektem und unauffälligem Tastbefund in der digital-rektalen Untersuchung, p-Wert: 0,687.

Bei 13,2 % der downgegradeten Prostatae fand sich ein suspekter Tastbefund (im Vergleich: 15,4 % der nicht-suspekten Tastbefunde waren downgegradet), bei 33,3 % der Upgrading-Gruppe ein suspekter und 30,8 % der Upgrading-Gruppe ein nicht-suspekter Tastbefund; bei 53,5 % der unveränderten Gleason-Klassifizierung ist der

Tastbefund suspekt und bei 53,8 % findet sich ein unauffälliger Tastbefund in der digital-rektalen Untersuchung (vgl. Abb. 20).

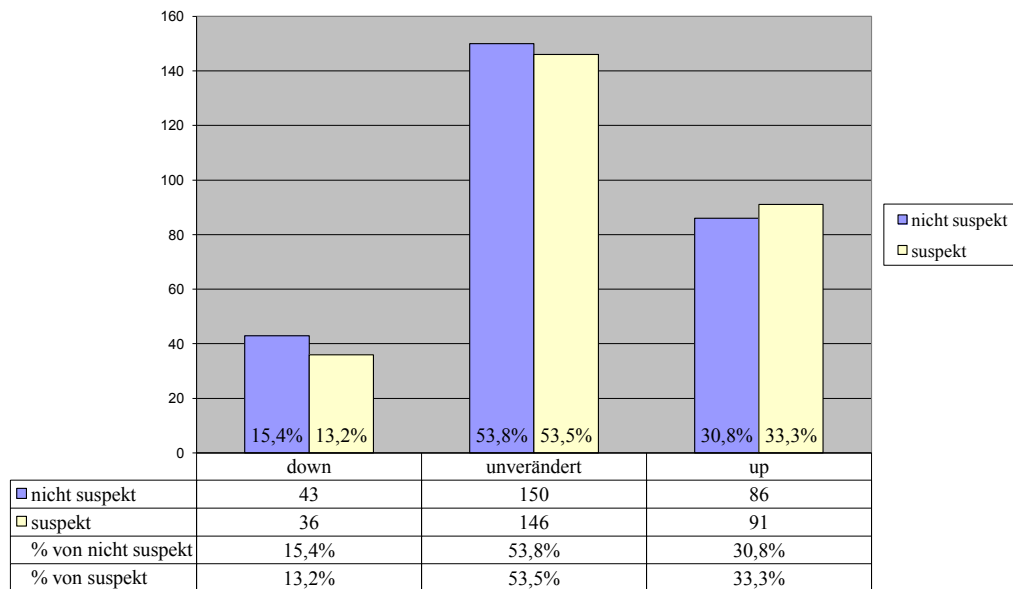


Abb. 20: Veränderung in Abhängigkeit vom Befund in der DRU

2.2.6 Zusammenhang zwischen der Anzahl der genommenen Stanzen präoperativ und Up- bzw. Downgrading

Bei der Untersuchung einer Abhängigkeit zwischen Down- / Upgrading und der Anzahl der präoperativen entnommenen Prostata-Stanzen ergab sich kein signifikanter Unterschied. Der p-Wert beträgt hier 0,098 (Abb. 21).

Wie man in den nachfolgenden Abbildungen nur schwer sehen kann, ist bei einem Mittelwert von 10,7 Stenzen die Übereinstimmung von prä- und postoperativem Gleason-Score am besten (vgl. Tab. 16). Es ist also durchaus ein Trend zu erkennen, dass eine höhere Zahl entnommener Stenzen zu einer höheren Genauigkeit des Gleason-Scores führt.

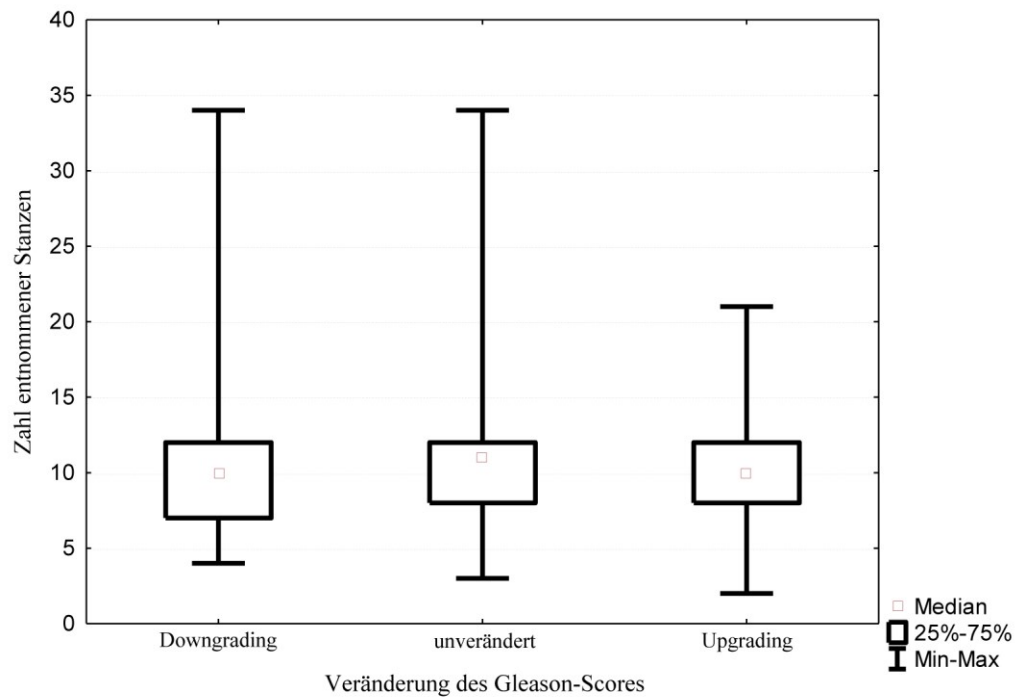


Abb. 21: Veränderung in Abhängigkeit von der Anzahl genommener Stenzen in Biopsie

2.2.7 Zusammenhang zwischen der Anzahl positiver Stanzen präoperativ und Up- bzw. Downgrading

Bei der Auswertung einer Dependenz zwischen einer Veränderung des prä- und postoperativen Gleason und dem prozentualen Anteil von positiven Stanzen an der Gesamtzahl von entnommenen Stanzen ergab sich kein signifikanter Unterschied: p-Wert 0,816 (vgl. Abb. 22), bzw. ein p-Wert von 0,653 bei der absoluten Zahl an positiven Stanzen. Betrachtet man die auf- bzw. abgerundeten Werte, dann sind im Mittel etwa 4 Stanzen positiv, egal welche Gleason-Gruppe man betrachtet (vgl. Tab. 16).

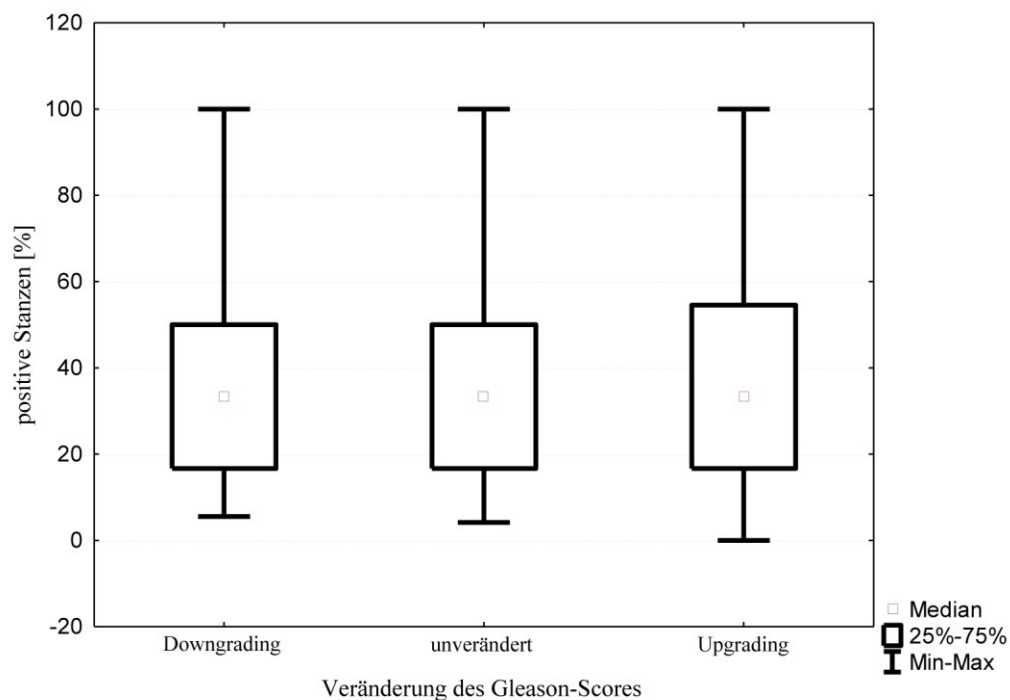


Abb. 22: Veränderung des Gleason-Scores in Abhängigkeit von der Anzahl positiver Stanzen

2.2.8 Zusammenhang zwischen T-Stadium (pT1, pT2, pT3) und Up- bzw. Downgrading

Zwischen dem histopathologischen Tumorstadien und dem Up- oder Downgrading des Gleason-Scores besteht ein signifikanter Unterschied (p-Wert < 0,001): Das Stadium T4 fand sich eher bei upgegradeten Patienten (62,5 %) und nie bei downgegradeten

Patienten, wohingegen das T2-Stadium mit 51,2 % meist unverändert blieb (vgl. Abb. 23).

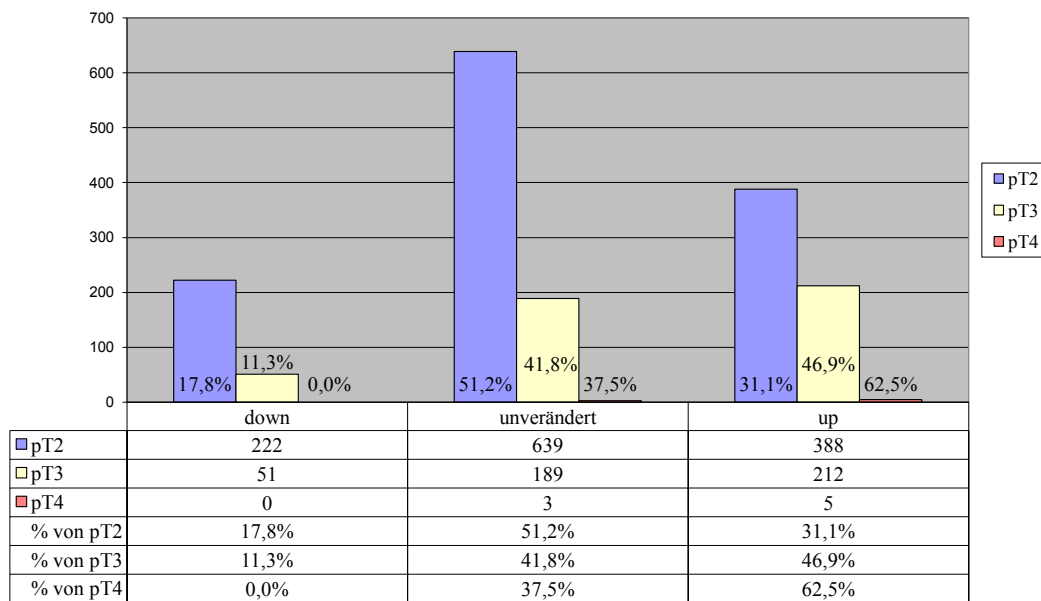


Abb. 23: T-Stadium im Prostatektomiepräparat in Abhängigkeit von der Veränderung des Gleason-Scores

2.2.9 Zusammenhang zwischen Lymphknotenstatus (N0, N1) und Up- bzw. Downgrading

Betrachtet man die Änderung des Gleason-Scores in Abhängigkeit von den positiven oder negativen Lymphknoten im Resektat, dann ist deutlich zu sehen, dass die Lymphknoten vor allem beim Upgrading positiv sind (8,1 %) und zahlenmäßig vor allem bei unverändertem Gleason-Score negativ (787 von insgesamt 1678 Patienten, die in diese Rechnung eingegangen sind). Der p-Wert beträgt hier $< 0,001$, also ein signifikanter Unterschied (vgl. Abb. 24).

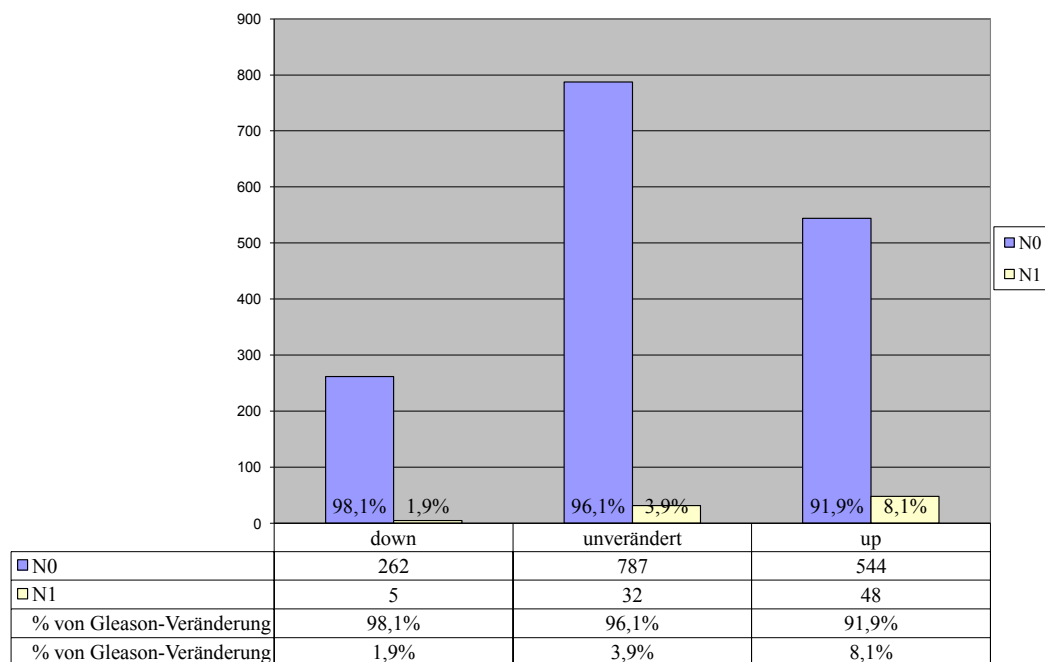


Abb. 24: Veränderung des Gleason-Scores in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus (N)

2.2.10 Zusammenhang zwischen WHO-Grading (G1, G2, G3) und Up- bzw. Downgrading

Das postoperative Grading der WHO blieb vor allem im Stadium G2 unverändert (58,8 %). Bei 423 Tumoren, die postoperativ als G3 eingestuft wurden, erfolgte ein Upgrading. Bei keinem postoperativen G1-Stadium erfolgte ein Upgrading. Auch diese Ergebnisse sind statistisch signifikant. (p-Wert < 0,001) (vgl. Abb. 25).

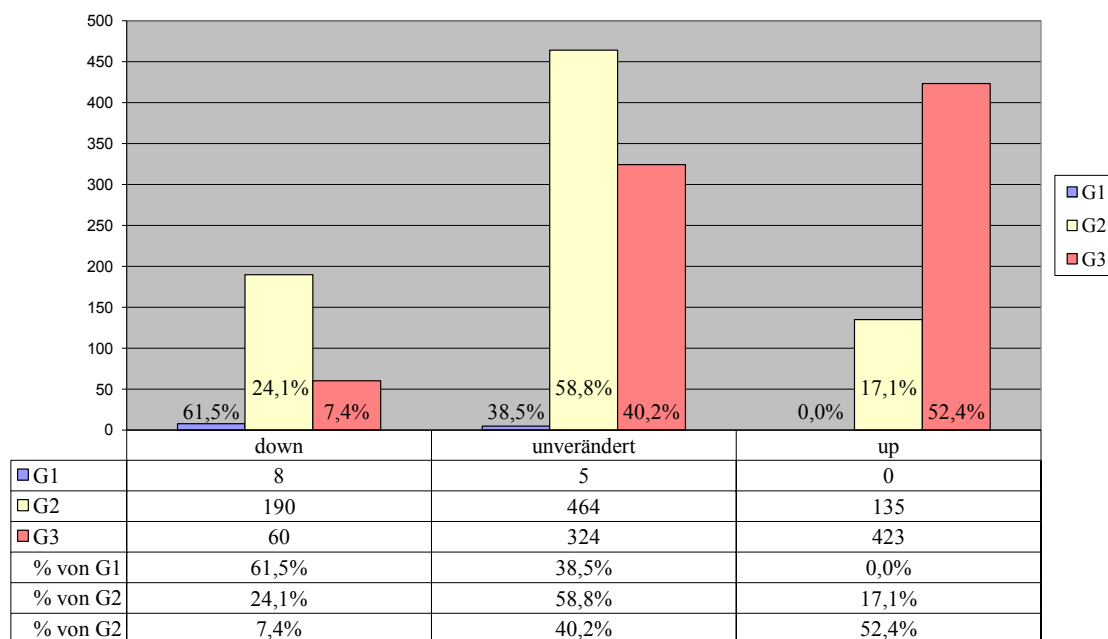


Abb. 25: Veränderung des Gleason-Scores in Abhängigkeit vom WHO-Grading (G)

2.2.11 Zusammenhang zwischen Status des Resektionsrandes (R0, R1) und Up- bzw. Downgrading

Der Absetzungsrand bei den entnommenen Prostatae war in der Mehrzahl der postoperativ upgegradeten Präparaten positiv: 161 Patienten, d. h. 44 % aller R1-Prostatae sind upgegradet. Knapp mehr als die Hälfte (50,8 %) der R0-Präparate hatte einen unveränderten Gleason-Score postoperativ. Auch diese Ergebnisse sind statistisch signifikant mit $p < 0,001$ (vgl. Abb. 26).

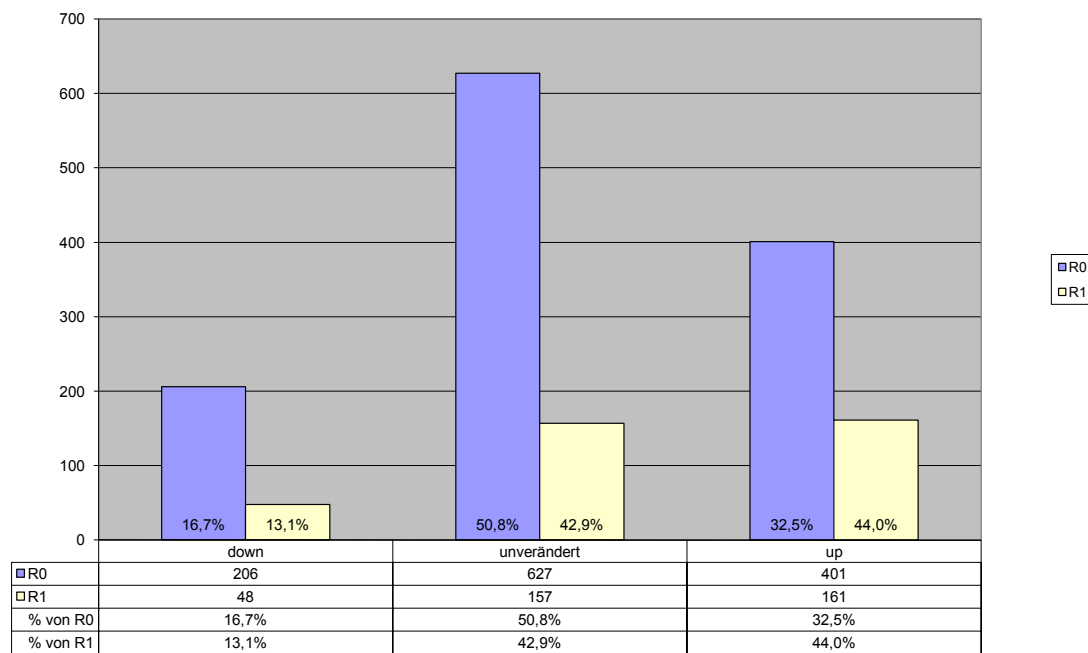


Abb. 26: Veränderung des Gleason-Scores in Abhängigkeit vom Resektionsrand des Prostatektomiepräparats (R)

2.2.12 Zusammenhang zwischen Volumen des Prostatektomiepräparats und Up- bzw. Downgrading

Ebenfalls war keine Korrelation zwischen dem Volumen des entnommenen Prostatektomiepräparats und einem Up- / Downgrading oder einem unveränderten Gleason-Scores zu beobachten: p-Wert = 0,070 (vgl. Abb. 27). Allerdings war das Prostatavolumen der Upgrading-Gruppe niedriger als das der anderen Gruppen: $39,4 \text{ g} \pm 19,2 \text{ g}$ gegenüber $42,7 \text{ g} \pm 23,3 \text{ g}$ (Downgrading-Gruppe) und $43,2 \text{ g} \pm 22,0 \text{ g}$ (unveränderter Gleason-Score) (vgl. Tab. 16).

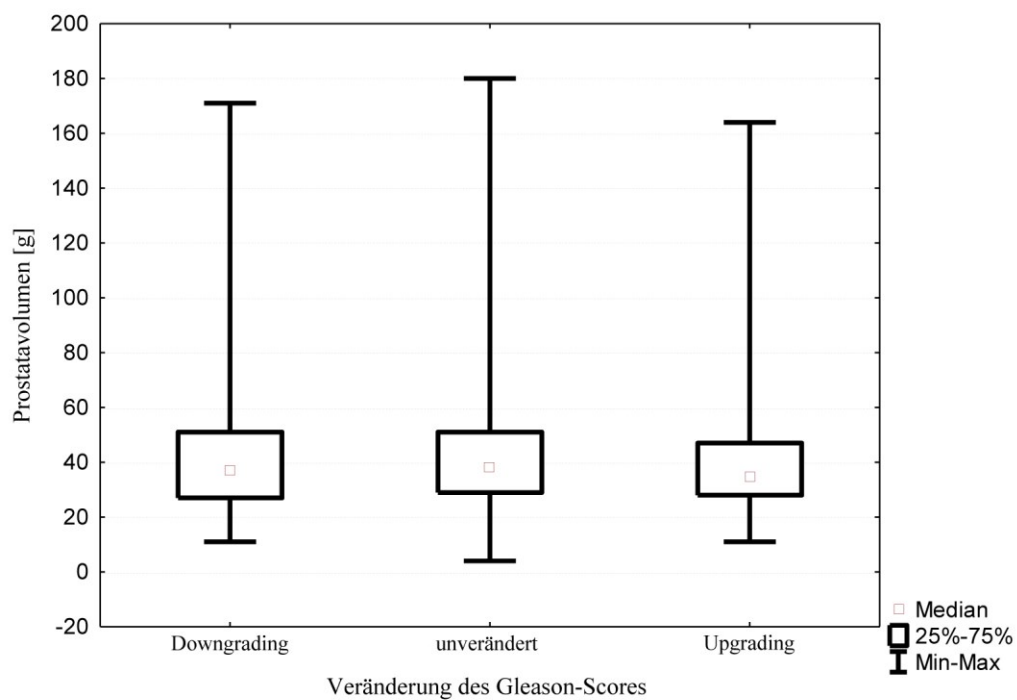


Abb. 27: Veränderung des Gleason-Scores in Abhängigkeit vom Volumen des Prostatektomiepräparats

Auch die schrittweise Veränderung des Gleason-Scores um einzelne Gleason-Punkte ergab keine Korrelation mit dem Volumen des Prostatektomiepräparats. p-Wert = 1,00 (vgl. Abb. 28).

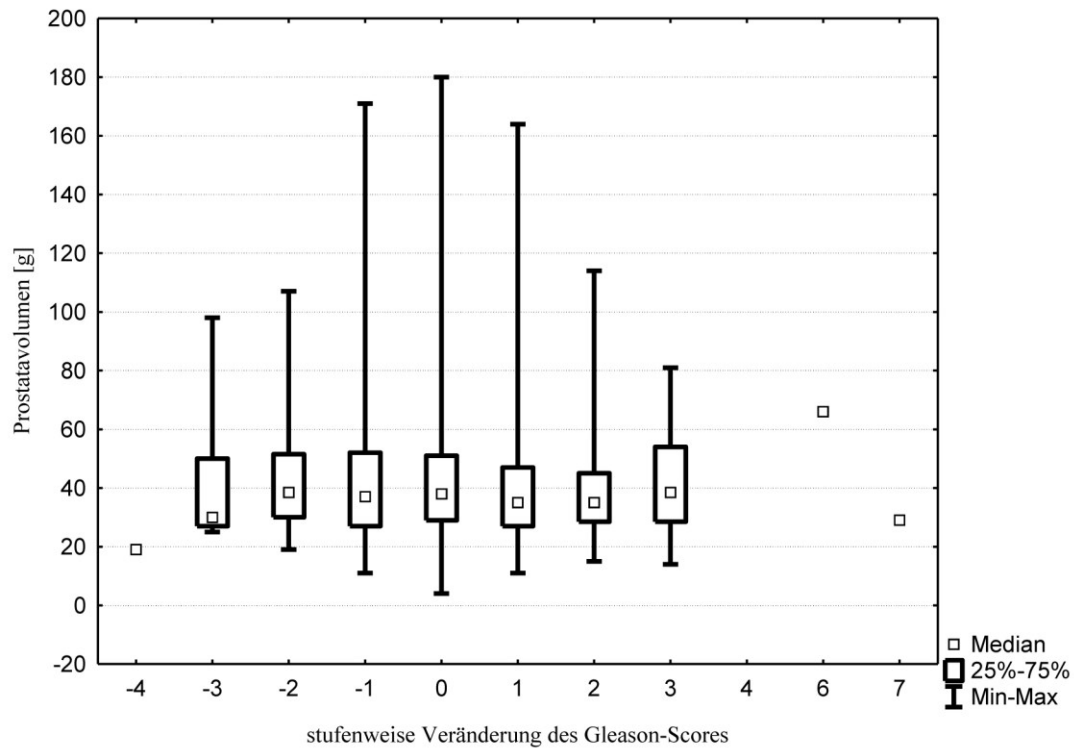


Abb. 28: stufenweise Veränderung des Gleason-Scores in Abhängigkeit vom Volumen des Prostatektomiepräparats

2.2.13 Zusammenhang zwischen PSA-Dichte und Up- bzw. Downgrading

Bei der Untersuchung einer Abhängigkeit zwischen Up-/ Downgrading bzw. gleichbleibendem Gleason-Score und der PSA-Dichte ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen Up-/ Downgrading und gleichgebliebenem Gleason-Score. Der p-Wert beträgt hier 0,006 (vgl. Abb. 29). Die PSA-Dichte in der Upgrading-Gruppe beträgt $0,31 \pm 0,4$ ng/ml/g, wohingegen die PSA-Dichte der Downgrading- und unveränderten Gleason-Gruppe bei $0,24$ ng/ml/g liegt ($\pm 0,20$ bzw. $\pm 0,25$ ng/ml/g).

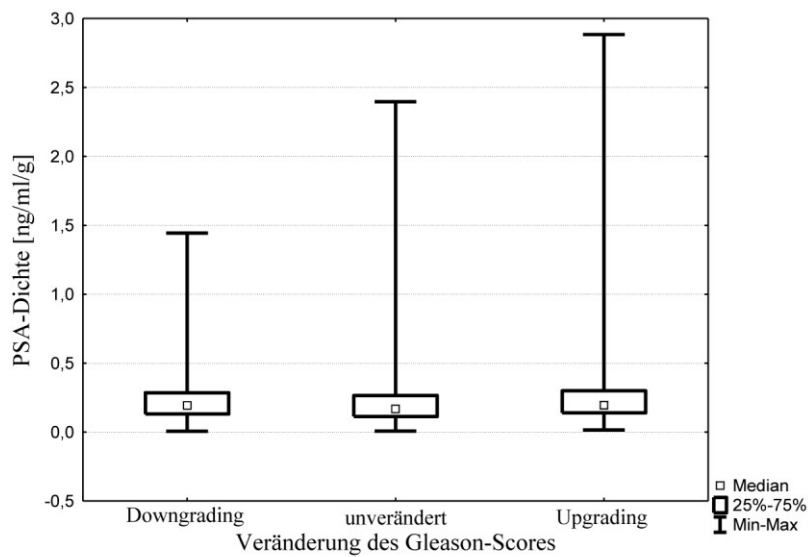


Abb. 29: Veränderung des Gleason-Scores in Abhängigkeit von der PSA-Dichte

2.3 Univariate Korrelationen: Zusammenhang der einzelnen Parameter mit dem PSA

Da das Prostata-spezifische Antigen als Screening-Wert für das Prostatakarzinom eine große Rolle spielt, führten wir auch einige Rechnungen durch, die mögliche Zusammenhänge zwischen der Höhe des PSA-Werts und den anderen untersuchten Parametern zeigen sollen (vgl. Tab. 17). Dies soll aber nicht das Hauptaugenmerk dieser Arbeit sein.

Tab. 17: Vergleich klinischer und pathologischer Patientencharakteristika PSA-Gruppen

| | PSA ≤ 2,5 ng/ml | PSA 2,6 - 4,0 ng/ml | PSA 4,1 - 9,9 ng/ml | PSA 10,0 - 20,0 ng/ml | PSA > 20,0 ng/ml | n (gesamt) | p-Wert |
|---|------------------|---------------------|---------------------|-----------------------|------------------|------------|---------|
| N | 108 | 151 | 1045 | 336 | 133 | 1773 | |
| Alter (n) (Mittelwert ± Standardabweichung) | 65,2 ± 6,8 (108) | 64,1 ± 6,9 (151) | 64,5 ± 6,7 (1045) | 64,9 ± 6,8 (336) | 64,7 ± 6,8 (133) | 1773 | 0,551 |
| BMI (kg / m ²) (n) (Mittelwert ± Standardabweichung) | 26,8 ± 3,1 (103) | 26,4 ± 3,6 (149) | 26,8 ± 3,3 (995) | 26,7 ± 3,4 (319) | 26,5 ± 3,4 (129) | 1695 | 0,585 |
| Gleason-Score in Stanzbiopsie | | | | | | 1664 | < 0,001 |
| 2 bis 6 | 70 (72,2 %) | 86 (58,9 %) | 644 (65,4 %) | 158 (51,0 %) | 40 (31,5 %) | | |
| 3 + 4 | 12 (12,4 %) | 38 (26,0 %) | 213 (21,7 %) | 66 (21,3 %) | 33 (26,0 %) | | |
| 4 + 3 | 7 (7,2 %) | 14 (9,6 %) | 67 (6,8 %) | 33 (10,6 %) | 19 (15,0 %) | | |
| 8 bis 10 | 8 (8,2 %) | 8 (5,5 %) | 60 (6,1 %) | 53 (17,1 %) | 35 (27,5 %) | | |
| Gleason-Score in Prostatektomiepräparat | | | | | | 1728 | < 0,001 |
| 2 bis 6 | 59 (59,6 %) | 89 (59,3 %) | 536 (52,5 %) | 123 (37,9 %) | 24 (18,1 %) | | |
| 3 + 4 | 17 (17,2 %) | 40 (26,7 %) | 307 (30,1 %) | 97 (29,8 %) | 26 (19,5 %) | | |
| 4 + 3 | 11 (11,1 %) | 10 (6,7 %) | 78 (7,6 %) | 37 (11,4 %) | 25 (18,8 %) | | |
| 8 bis 10 | 12 (12,1 %) | 11 (7,3 %) | 100 (9,8 %) | 68 (20,9 %) | 58 (43,6 %) | | |
| Gleason-Score-Diskrepanzen | | | | | | 1630 | 0,213 |
| Downgrading | 14 (14,9 %) | 24 (16,6 %) | 158 (16,4 %) | 52 (17,3 %) | 16 (12,5 %) | | |
| Unveränderter Gleason-Score | 48 (51,1 %) | 85 (58,6 %) | 457 (47,5 %) | 145 (48,2 %) | 59 (46,5 %) | | |
| Upgrading | 32 (34,0 %) | 36 (24,8 %) | 348 (36,1 %) | 104 (34,5 %) | 52 (41,0 %) | | |

D ERGEBNISSE

| | | | | | | | |
|--|------------------|------------------|-------------------|-------------------|------------------|------|---------|
| P-Vol. (g) (n) (Mittelwert ± Standardabweichung) | 29,8 ± 11,3 (52) | 34,1 ± 14,9 (85) | 40,9 ± 18,4 (527) | 46,0 ± 24,1 (173) | 48,0 ± 28,0 (59) | 896 | < 0,001 |
| PSA-Dichte (ng / ml / g) (n) (Mittelwert ± Standardabweichung) | 0,06 ± 0,04 (52) | 0,11 ± 0,04 (85) | 0,2 ± 0,1 (527) | 0,4 ± 0,2 (173) | 1,0 ± 0,7 (56) | 893 | < 0,001 |
| pT | | | | | | 1749 | < 0,001 |
| pT2 | 82 (81,2 %) | 122 (81,9 %) | 816 (79,1 %) | 210 (62,7 %) | 46 (34,8 %) | | |
| pT3 | 18 (17,8 %) | 27 (18,1 %) | 213 (20,6 %) | 123 (36,7 %) | 83 (62,9 %) | | |
| pT4 | 1 (1,0 %) | 0 (0 %) | 3 (0,3%) | 2 (0,6 %) | 3 (2,3 %) | | |
| N | | | | | | 1719 | < 0,001 |
| N0 | 95 (94,1 %) | 144 (98,6 %) | 986 (97,6 %) | 311 (93,4 %) | 97 (75,2 %) | | |
| N1 | 6 (5,9 %) | 2 (1,4 %) | 24 (2,4 %) | 22 (6,6 %) | 32 (24,8 %) | | |
| G | | | | | | 1644 | < 0,001 |
| G1 | 3 (3,1 %) | 1 (0,7 %) | 8 (0,8 %) | 1 (0,3 %) | 1 (0,9 %) | | |
| G2 | 53 (55,2 %) | 85 (61,6 %) | 520 (52,9 %) | 119 (38,1 %) | 23 (20,0 %) | | |
| G3 | 40 (41,7 %) | 52 (37,7 %) | 455 (46,3 %) | 192 (61,6 %) | 91 (79,1 %) | | |
| R | | | | | | 1632 | < 0,001 |
| R0 | 82 (84,5 %) | 120 (85,7 %) | 788 (81,9 %) | 213 (69,2 %) | 58 (46,4 %) | | |
| R1 | 15 (15,5 %) | 20 (14,3 %) | 174 (18,1 %) | 95 (20,8 %) | 67 (53,6 %) | | |
| DRU | | | | | | 563 | < 0,001 |
| suspekt | 13 (36,1 %) | 21 (46,7 %) | 150 (45,4 %) | 52 (51,0 %) | 39 (78,0 %) | | |
| nicht suspekt | 23 (63,9 %) | 24 (53,3 %) | 180 (54,6 %) | 50 (49,0 %) | 11 (22,0 %) | | |
| genommene Stenzen präop. (n) (Mittelwert ± Standardabweichung) | 9,6 ± 2,9 (33) | 10,8 ± 4,3 (66) | 10,5 ± 3,6 (492) | 10,7 ± 3,5 (145) | 10,4 ± 4,2 (67) | 803 | 0,619 |
| positive Stenzen präop. (n) (Mittelwert ± Standardabweichung) | 3,6 ± 3,1 (32) | 3,8 ± 3,3 (62) | 3,7 ± 2,7 (481) | 4,1 ± 3,1 (137) | 5,8 ± 4,2 (67) | 779 | 0,003 |
| % Stanze positiv (n) | 39,7 ± 33,0 (32) | 36,9 ± 26,9 (62) | 36,9 ± 25,3 (480) | 40,3 ± 27,7 (137) | 58,3 ± 32,7 (66) | 777 | <0,001 |

2.3.1 Zusammenhang zwischen präoperativen Gleason-Score in der Stanzbiopsie und PSA

Es fand sich eine signifikante Korrelation zwischen dem präoperativen Gleason-Score und dem PSA-Wert ($p < 0,001$). Je weniger differenziert das tumoröse Gewebe der Probeentnahmen war, d. h. ein Gleason-Score zwischen 8 und 10, desto eher fand sich auch ein hoher PSA-Wert (vgl. Abb. 30).

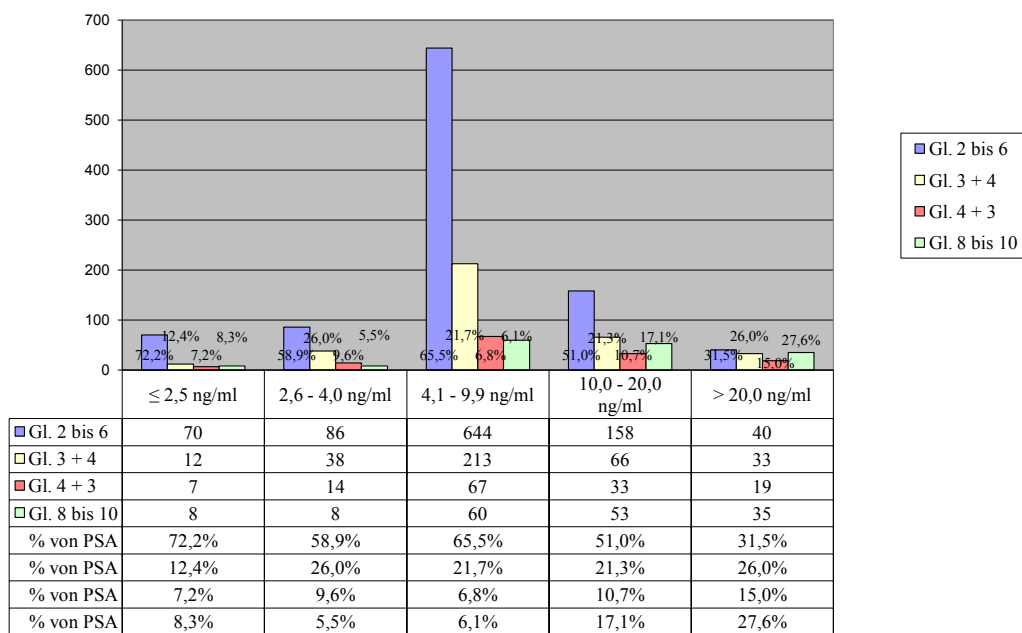


Abb. 30: Zusammenhang zwischen präoperativem Gleason-Score in der Stanzbiopsie und PSA

2.3.2 Zusammenhang zwischen postoperativen Gleason-Score im Prostatektomiepräparat und PSA

Wie auch der Gleason-Score der Stanzbiopsien, so korreliert auch der Gleason-Score des Prostatektomiepräparats signifikant mit der Höhe des PSA-Werts ($p < 0,001$). Auch hier gilt: je weniger differenziert das Prostatakarzinom (Gleason-Score 8 bis 10) ist, desto höher ist der präoperative PSA-Wert (vgl. Abb. 31): von 4,8 % (für einen PSA $\leq 2,5$ ng/ml) über 40,2 % (für einen PSA zwischen 4,1 ng/ml und 9,9 ng/ml) auf 50,6 % für einen PSA $> 10,0$ ng/ml.

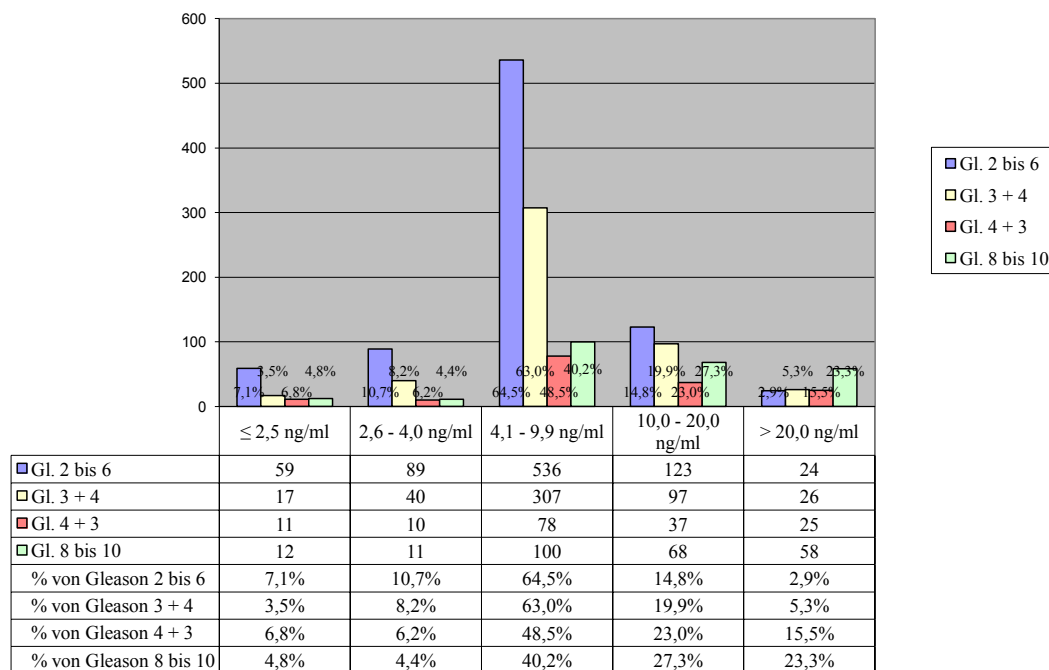


Abb. 31: Zusammenhang zwischen postoperativem Gleason-Score im Prostatektomiepräparat und PSA

2.3.3 Zusammenhang zwischen der Veränderung des Gleason-Scores (Up-/Downgrading / keine Änderung) und PSA

Zwischen den Gleason-Score-Diskrepanzen und dem PSA fand sich kein signifikanter Zusammenhang ($p = 0,213$) (vgl. Abb. 32): eine Veränderung des Gleason-Score in Stanze und Prostatektomiepräparat und der präoperative PSA-Wert stehen also nicht miteinander in Zusammenhang.

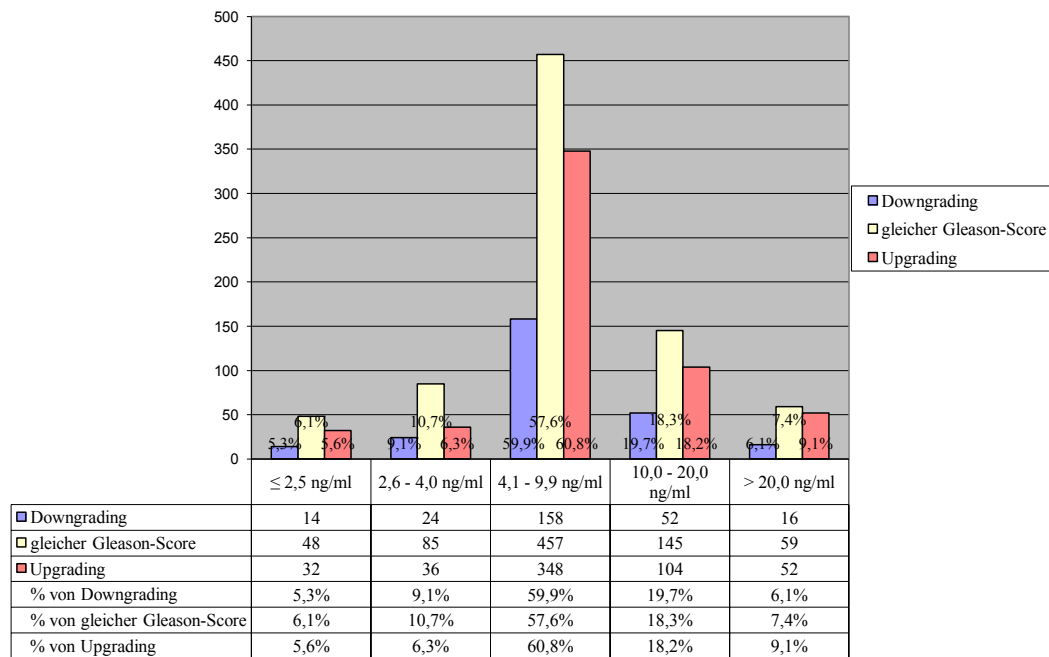


Abb. 32: Zusammenhang zwischen Gleason-Score-Discrepancies und PSA

2.3.4 Zusammenhang zwischen Alter des Patienten zum Zeitpunkt der Operation und PSA

Im Kruskal-Wallis-Test ergab sich keine signifikante Korrelation zwischen dem PSA-Wert und dem Alter der Patienten: $p = 0,551$ (vgl. Abb. 33). Bei Patienten mit Prostatakarzinom fand sich also kein signifikant höherer PSA-Wert bei höherem Lebensalter der Patienten.

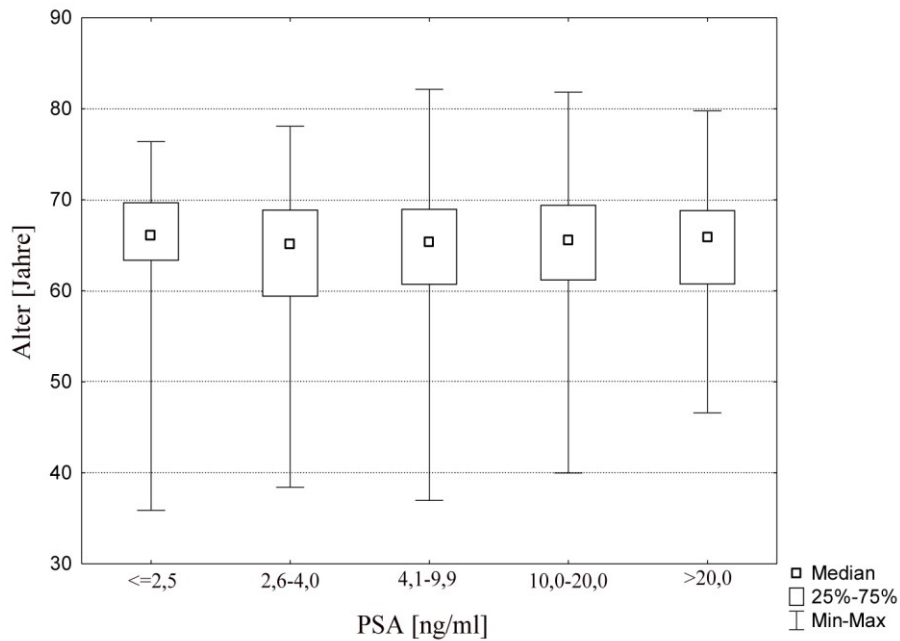


Abb. 33: Zusammenhang zwischen Alter des Patienten und PSA

2.3.5 Zusammenhang zwischen BMI und PSA

Es ließ sich keine signifikante Korrelation zwischen dem PSA und dem BMI finden: $p = 0,585$ (vgl. Abb. 34). Dicke und dünne Männer produzieren nicht signifikant unterschiedliche Mengen an Prostata-spezifischem Antigen.

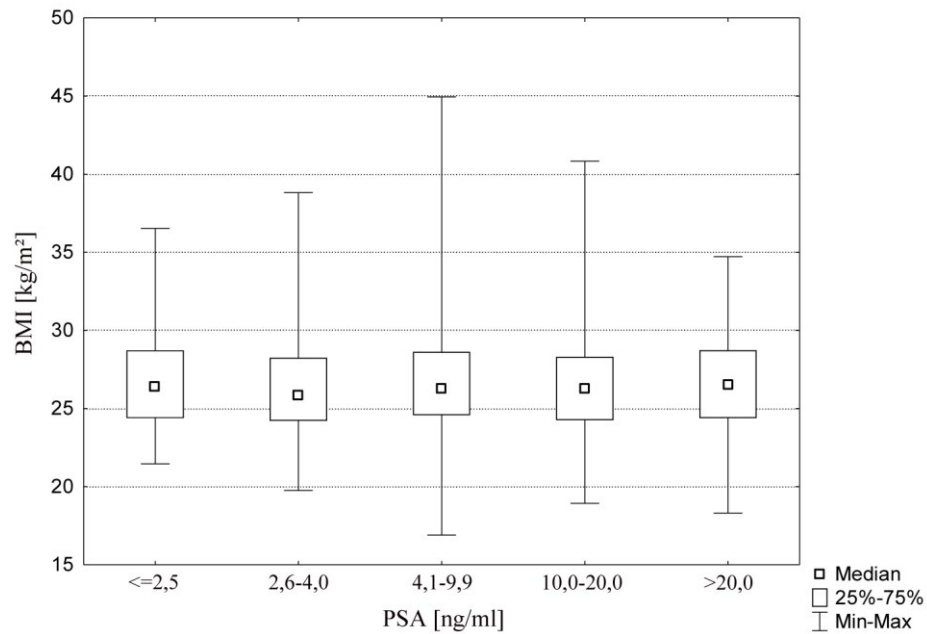


Abb. 34: PSA in Abhängigkeit vom BMI der Patienten

2.3.6 Zusammenhang zwischen DRU-Befund und PSA

Zwischen PSA-Wert und dem Befund in der digital-rektalen Untersuchung (DRU) fand sich ein signifikanter p-Wert: $p < 0,001$.

Die nachfolgende Abbildung zeigt, dass, je höher der PSA wird, desto eher findet sich ein suspekter Tastbefund. Bei PSA-Werten zwischen 10,0 ng/ml und 20,0 ng/ml werden mehr Prostatae als suspekt (51,0 %) als nicht suspekt (49,0 %), also unauffällig, befundet. Genauso bei PSA-Werten $> 20,0$ ng/ml: 78,0 % der getasteten Prostatae werden als suspekt und 22,0 % als nicht suspekt befundet (vgl. Abb. 35).

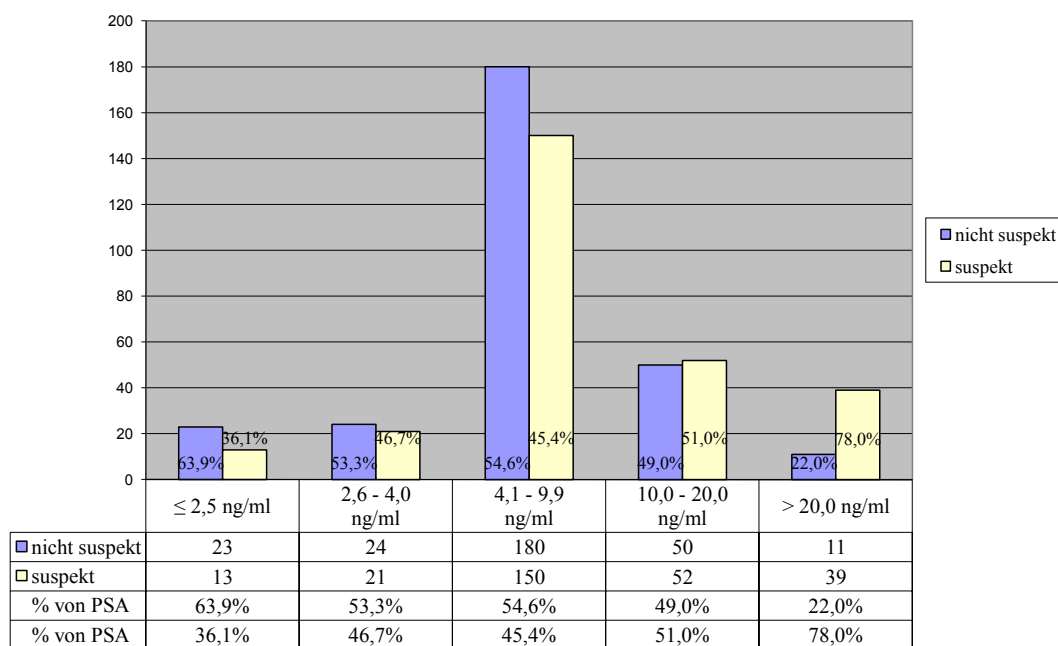


Abb. 35: Zusammenhang zwischen Befund in DRU und PSA

2.3.7 Zusammenhang zwischen der Anzahl der genommenen Stanzen präoperativ und PSA

Es fand sich keine signifikante Korrelation zwischen dem PSA und der Anzahl der genommenen Stanzen präoperativ ($p = 0,619$) (vgl Abb. 36).

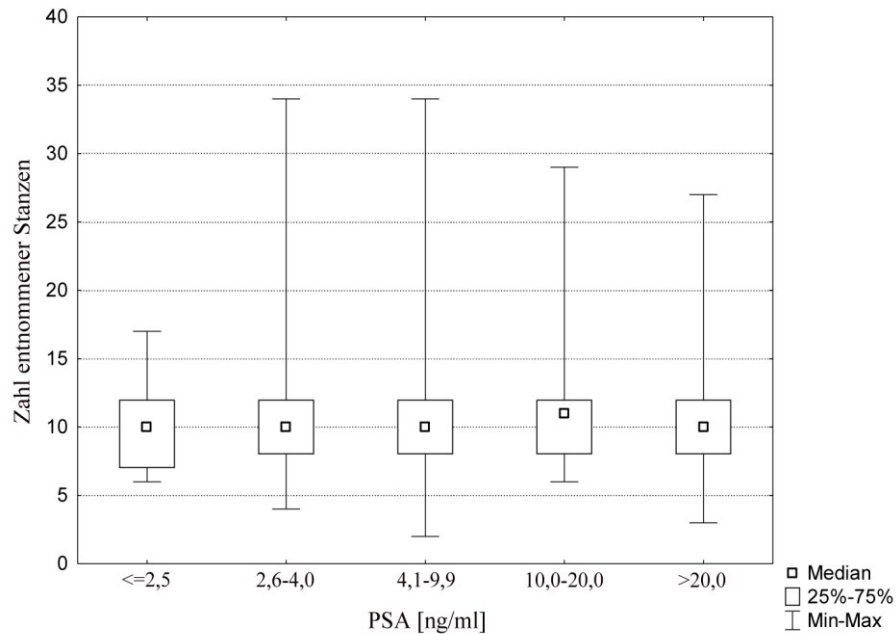


Abb. 36: Zusammenhang zwischen der Anzahl der genommenen Stanzen präoperativ und PSA

2.3.8 Zusammenhang zwischen der Anzahl positiver Stanzen präoperativ und PSA

Beim Kruskal-Wallis-Test des PSAs in Abhängigkeit von der Anzahl positiver Stanzen fand sich ein signifikanter Unterschied: Der p-Wert beträgt hier 0,003. In der nachfolgenden Abbildung (Abb. 37) sieht man deutlich, dass bei einem PSA-Wert über 10,0 ng/ml auch die Zahl der positiven Stanzen ansteigt.

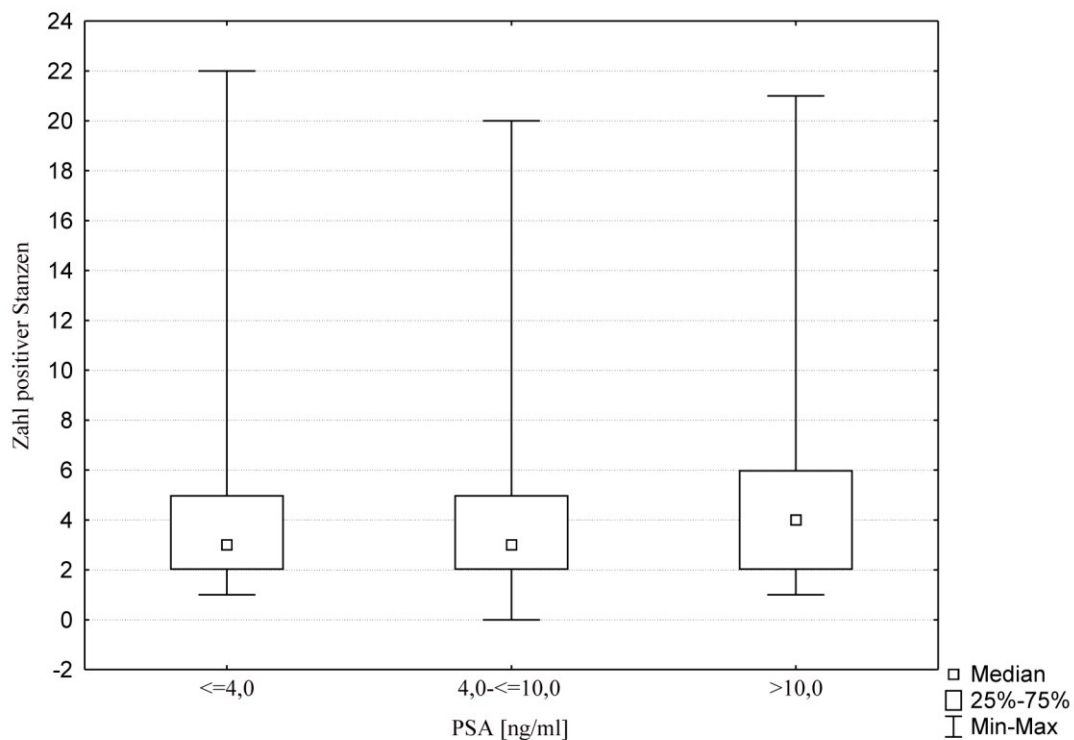


Abb. 37: PSA in Abhängigkeit von der Anzahl positiver Stanzen

Auch wenn man den PSA-Wert in Abhängigkeit vom prozentualen Anteil der positiven Stanzen an der Gesamtzahl der entnommenen Stanzen betrachtet ergibt sich ein signifikanter Unterschied: $p < 0,001$. Hier kann man im dazugehörigen Boxplot (Abb. 38) noch deutlicher die Korrelation zwischen steigendem PSA-Wert und steigendem prozentualen Anteil positiver Stanzen.

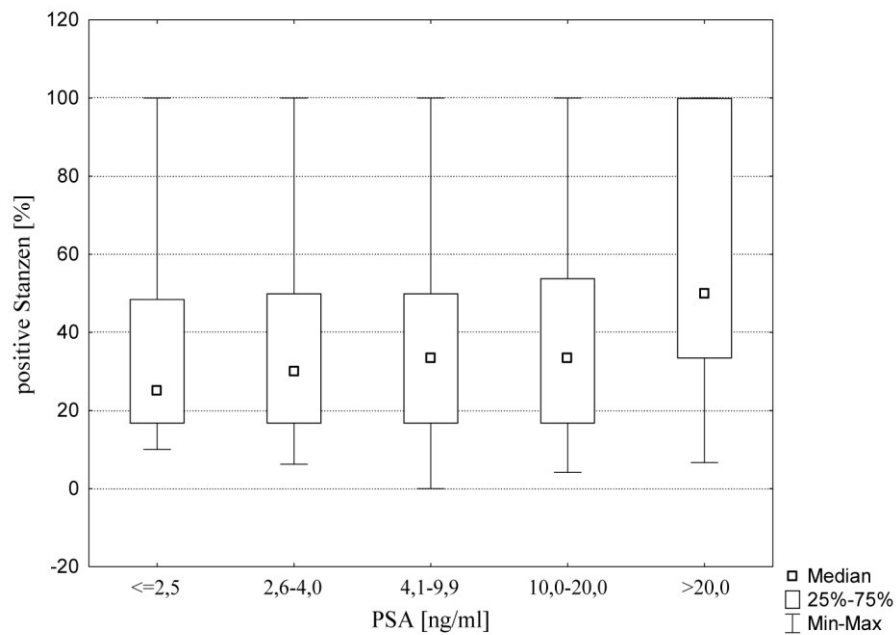


Abb. 38: Zusammenhang zwischen prozentualem Anteil positiver Stanzen und PSA

2.3.9 Zusammenhang zwischen T-Stadium (pT1, pT2, pT3) und PSA

Im Pearson- χ^2 -Test ergab sich ein signifikanter Unterschied ($p < 0,001$) zwischen dem PSA-Wert und dem pathologischen T-Stadium im Prostatektomiepräparat (vgl. Abb. 39). Je höher der PSA, desto eher findet sich ein organüberschreitendes Wachstum des Prostatakarzinoms, als ein T3- oder T4-Stadium. Nur 45 Patienten hatten einen pT3-Tumor bei einem PSA < 4 ng/ml und nur 1 Patient einen pT4-Tumor.

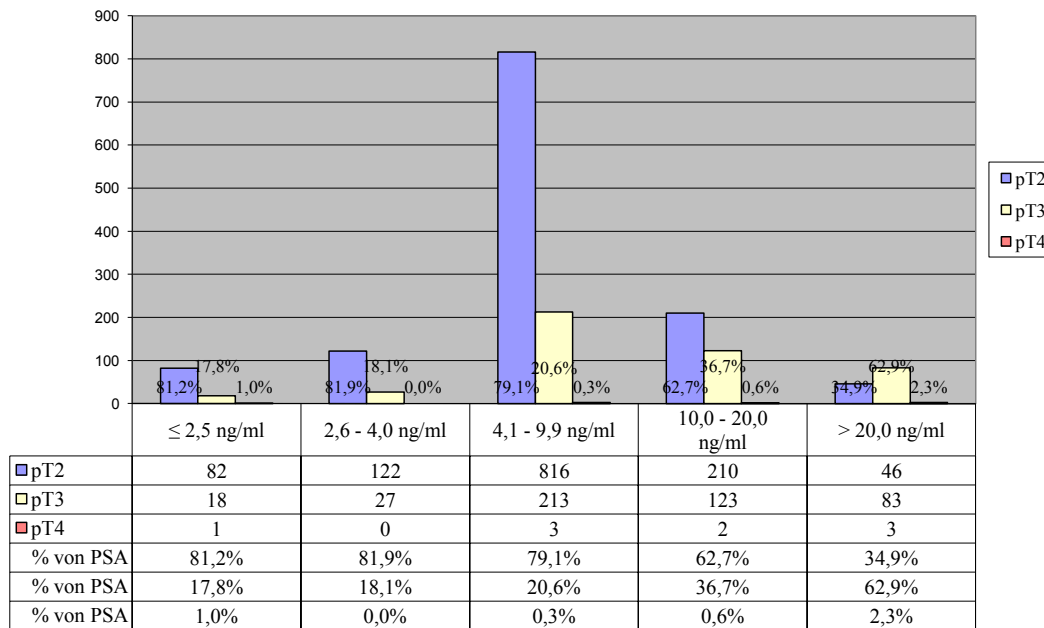


Abb. 39: Zusammenhang zwischen pT und PSA

2.3.10 Zusammenhang zwischen Lymphknotenstatus (N0, N1) und PSA

Der Anteil der Präparate, bei denen positive Lymphknoten gefunden wurden, stieg mit steigendem PSA-Wert. So betrug der Anteil eines N1-Status bei den PSA-Werten $\leq 2,5$ ng/ml nur 5,9 % und bei den PSA-Werten $> 20,0$ ng/ml 24,8 %. Dies ist ein signifikanter Unterschied: $p < 0,001$ (vgl. Abb. 40).

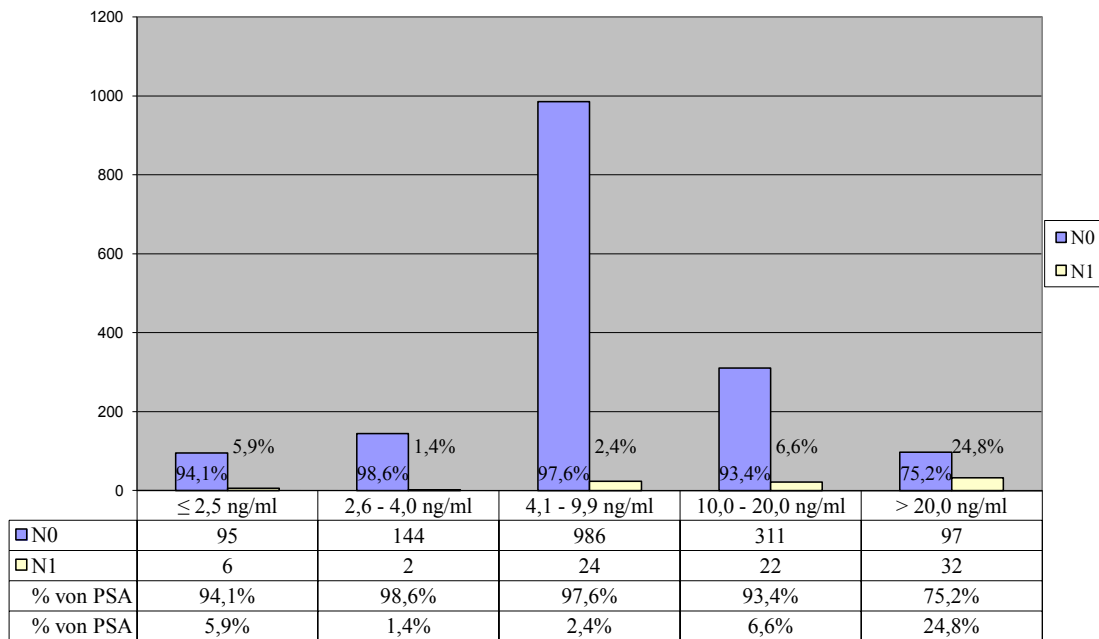


Abb. 40: Zusammenhang zwischen Lymphknotenstatus (N) und PSA

2.3.11 Zusammenhang zwischen WHO-Grading (G1, G2, G3) und PSA

Es fand sich ein signifikanter Zusammenhang ($p < 0,001$) zwischen dem WHO-Grading und dem PSA-Wert. Ein schlecht differenzierter Tumor (G3) fand sich prozentual häufiger, je höher der PSA-Wert ist: der Anteil der G3-Tumore stieg von 37,7 % bei einem PSA von 2,6 - 4,0 ng/ml über 46,3 % bei einem PSA zwischen 4,0 - 9,9 ng/ml über 61,5 % bei einem PSA zwischen 10,0 - 20,0 ng/ml auf 79,1 % bei einem PSA $> 20,0$ ng/ml. Ein ähnliches Korrelat fand sich bei den G1- und G2-Karzinomen (vgl. Abb. 41).

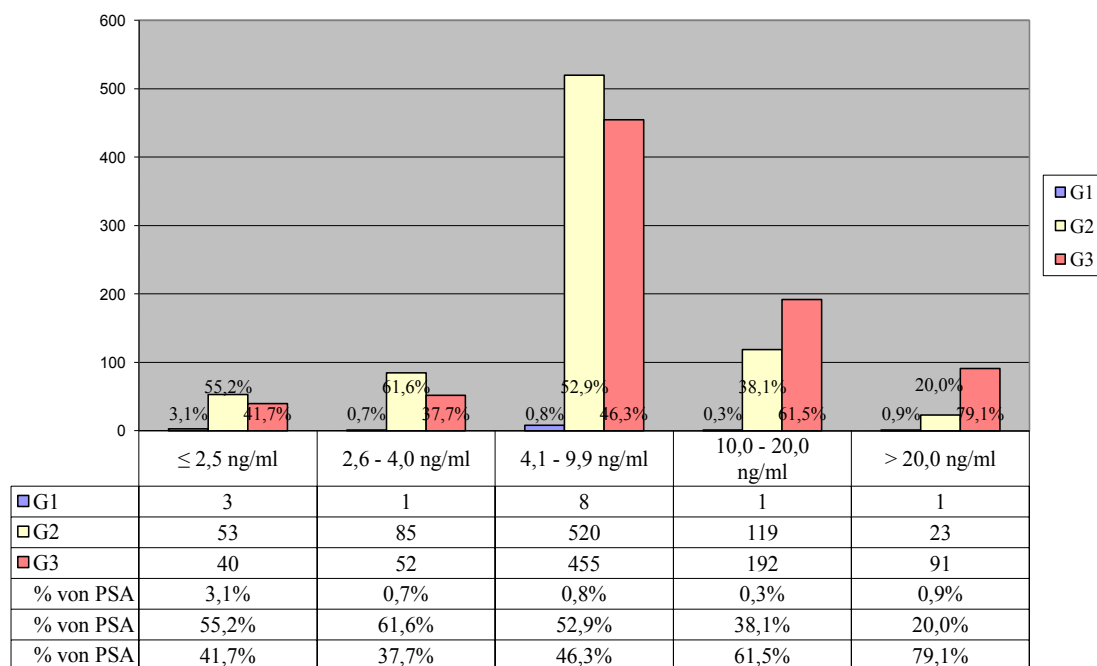


Abb. 41: Zusammenhang zwischen WHO-Grading (G) und PSA

2.3.12 Zusammenhang zwischen Status des Resektionsrandes (R0, R1) und PSA

Auch zwischen dem Status des Resektionsrandes des Prostatektomiepräparats und dem PSA-Wert fand sich eine Signifikanz: $p < 0,001$ (vgl. Abb. 42). Je niedriger der initiale PSA, desto höher war der prozentuale Anteil von R0-Resektaten: von 46,4 % (bei $\text{PSA} > 20,0 \text{ ng/ml}$) über 69,2 % (bei $\text{PSA } 10,0 \text{ ng/ml bis } 20,0 \text{ ng/ml}$) auf 84,5 % ($\text{PSA} \leq 2,5 \text{ ng/ml}$).

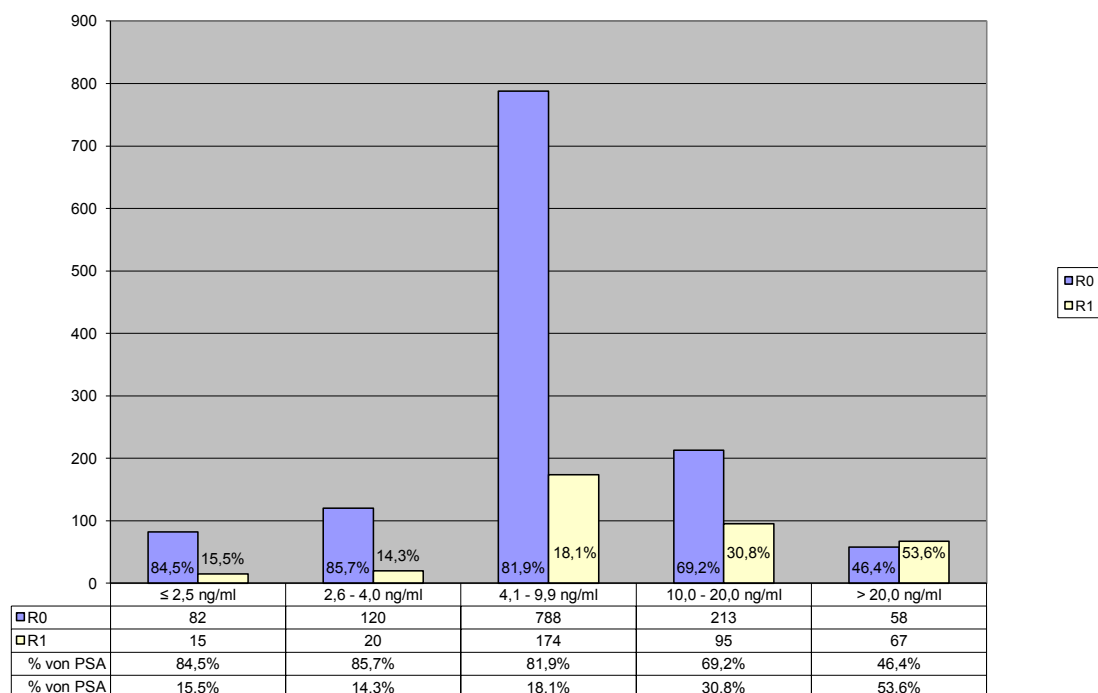


Abb. 42: Zusammenhang zwischen Resektionsrand (R) und PSA

2.3.13 Zusammenhang zwischen Volumen des Prostatektomiepräparat und PSA

Im nachfolgenden Boxplot (Abb. 43) kann man sehen, dass mit steigendem Prostatavolumen der PSA-Wert zunimmt. Auch dieser Unterschied ist signifikant ($p < 0,001$).

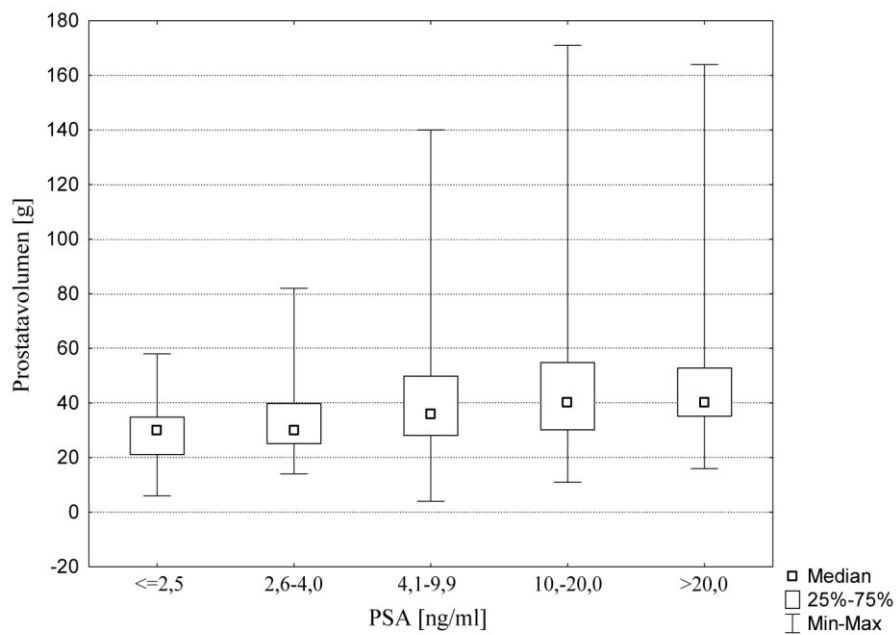


Abb. 43: Zusammenhang zwischen Prostatavolumen und PSA

2.3.14 Zusammenhang zwischen der PSA-Dichte und PSA

Bei der Prüfung einer Abhängigkeit des PSA-Werts und der PSA-Dichte fand sich ein signifikanter Unterschied ($p < 0,001$): je höher der PSA, desto höher auch die PSA-Dichte (vgl. Abb. 44).

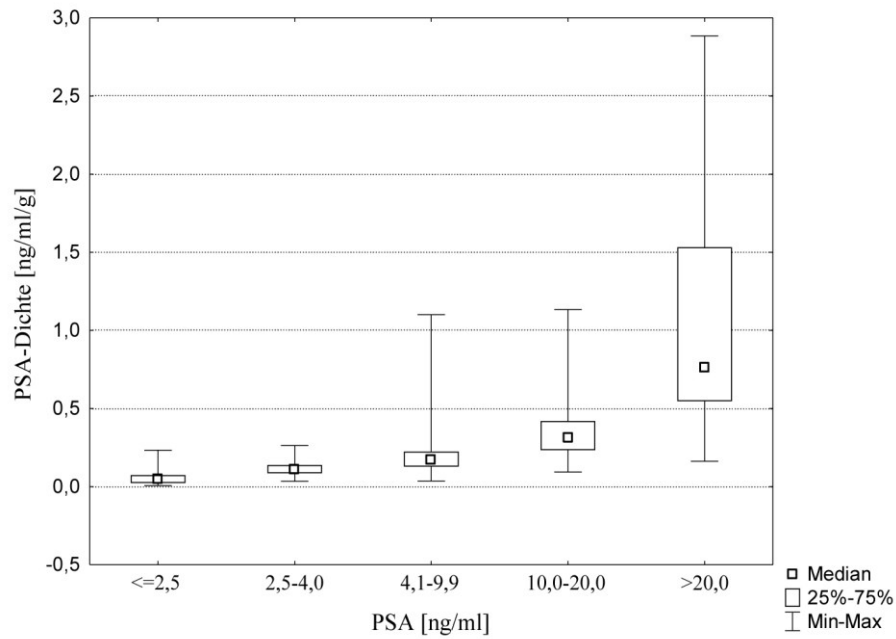


Abb. 44: Zusammenhang zwischen PSA-Dichte und PSA

2.4 Multivariate Analysen

Zusätzlich zu den univariaten Analysen erstellten wir analog zu dem Studiendesign von Tilki et al. [62] zwei multivariate Analysen, in die wir die signifikanten Faktoren aus unseren univariaten Analysen einbezogen.

2.4.1 1. multivariate Analyse bei kleiner Fallzahl

In der nachfolgenden Tabelle (Tab. 18) sieht man die relevanten Parameter für die Vorhersage eines Gleason-Score-Upgradings als Ergebnis einer multivariaten Analyse mit einer Fallzahl von lediglich 73 Patienten, in der die Werte Alter, BMI, präoperativer PSA (als kategorialer Wert), das Prostatavolumen, die PSA-Dichte, der präoperative Gleason-Score in Risikogruppen, die Anzahl der entnommenen Stenzen sowie die Zahl der positiven Stenzen eingingen.

Tab. 18: Multivariate Analyse für die Vorhersage eines Gleason-Score Upgrading (kleine Fallzahl, n = 73 Patienten)

| | Multivariate Analyse | |
|--|-------------------------|--------|
| | OR (-95% CL - + 95% CL) | p-Wert |
| Alter [Jahre] | 1,04 (0,92 – 1,16) | 0,540 |
| BMI [kg/m ²] | 1,11 (0,90 – 1,38) | 0,311 |
| präoperativer PSA (kategorial) ≤ 2,5 ng/ml vs. 2,6 - 4,0 ng/ml vs. 4,1 - 9,9 ng/ml vs. 10,0 - 20,0 ng/ml vs. > 20,0 ng/ml | 0,91 (0,38 – 2,15) | 0,822 |
| Prostatavolumen [g] | 0,99 (0,96 – 1,02) | 0,550 |
| PSA-Dichte [ng/ml/g] | 2,85 (0,32 – 24,97) | 0,336 |
| präoperativer Gleason-Score 2 - 6 vs. 7 vs. 8 - 10 | 0,16 (0,04 – 0,75) | 0,017 |
| Anzahl Biopsien | 1,00 (0,66 – 1,51) | 0,99 |
| Anzahl positive Biopsien | 1,10 (0,88 – 1,37) | 0,382 |

Unabhängiger Faktor für die Vorhersage eines Gleason-Score-Upgradings ist somit in dieser Patientengruppe lediglich der in die drei Risikogruppen unterteilte präoperative Gleason-Score (Gleason 2-6, 7 und 8-10) in der Biopsie mit einem p-Wert von

$p = 0,017$. Das bedeutet, dass je niedriger der Biopsie-Gleason-Score ist, desto wahrscheinlicher ist ein Upgrading im Prostatektomiepräparat.

Die angegebenen Odds Ratios (OR) beziehen sich immer auf die Erhöhung der Variable um eine Einheit bzw. um eine Kategorie.

2.4.2 2. multivariate Analyse bei großer Fallzahl

In einer zweiten multivariaten Analyse mit einer Fallzahl von 857 Patienten, also etwa der Hälfte aller unserer Patienten, wurden nur die Parameter Alter, BMI, präoperativer PSA (als kategorialer Wert), das Prostatavolumen, die PSA-Dichte sowie der präoperative Gleason-Score in Risikogruppen einbezogen.

In der nachfolgenden Tabelle (Tab. 19) sieht man, dass außer dem präoperativen Gleason-Score nun auch das Prostatavolumen und die PSA-Dichte unabhängige Vorhersagewerte für ein Upgrading sind.

Tab. 19: Multivariate Analyse für die Vorhersage eines Gleason-Score Upgrading (große Fallzahl, $n = 857$ Patienten)

| | Multivariate Analyse | |
|--------------------------------|-------------------------|--------|
| | OR (-95% CL - + 95% CL) | p-Wert |
| Alter [Jahre] | 2,11 (0,76 - 5,85) | 0,151 |
| BMI [kg/m ²] | 0,97 (0,33 - 2,82) | 0,956 |
| präoperativer PSA (kategorial) | 2,02 (0,76 - 5,38) | 0,161 |
| ≤ 2,5 ng/ml vs. | | |
| 2,6 - 4,0 ng/ml vs. | | |
| 4,1 - 9,9 ng/ml vs. | | |
| 10,0 - 20,0 ng/ml vs. | | |
| > 20,0 ng/ml | | |
| Prostatavolumen [g] | 0,19 (0,04 - 0,82) | 0,026 |
| PSA-Dichte [ng/ml/g] | 19,19 (2,28 - 161,33) | 0,007 |
| präoperativer Gleason-Score | 0,07 (0,04 - 0,13) | <0,001 |
| 2 - 6 vs. 7 vs. 8 - 10 | | |

E DISKUSSION

1 Vergleich der erhobenen Parameter des vorliegenden Patientenkollektivs mit denen anderer Studien

1.1 Vergleich der präoperativ-klinischen Parameter

Das durchschnittliche Alter der Patienten in unserem Kollektiv lag zum Operationszeitpunkt bei 65,4 Jahren ($\pm 6,8$). In vergleichbaren Kollektiven waren die Patienten 60,6 ($\pm 6,5$) Jahre alt [17], 57,9 ($\pm 6,5$) [40] und 62 Jahre alt [9] zum Zeitpunkt der radikalen Prostatektomie. Somit liegt unser Patientenkollektiv nur gering über dem Altersdurchschnitt der anderen Kollektive.

Der BMI (Body-Mass-Index) unseres Kollektivs liegt bei 26,7 kg/m². Dieses Ergebnis passt sehr gut zum Kollektiv von Freedland et al.: hier hatten 48 % der Patienten einen BMI zwischen 25 kg/m² und 29,9 kg/m² [17].

Auch der präoperativ gemessene PSA-Wert passt gut zu den Zahlen von Freedland et al.: der Median liegt bei unserem Kollektiv bei 7,0, bei Freedland et al. bei 6,4 [17].

Der Befund bei der digital-rektalen Untersuchung wurde in vergleichbaren Studien, die sich auch mit einer Veränderung des Gleason-Scores prä-/postoperativ auseinander gesetzt haben, nicht explizit als beeinflussender Faktor für ein Down- oder Upgrading herangezogen.

Betrachtet man die Anzahl der genommenen Stenzen bei Freedland et al. [17], so wurden dort im Mittel 10,6 Stenzen genommen, bei unserem Kollektiv wurden meistens 12 Stenzen (26,6 %) entnommen. In dem Patientenkollektiv von Vira et al. [65] wurde bei etwa der Hälfte der Patienten (50,9 %) 6 Stenzen genommen. In den meisten Fällen wurden bei Freedland et al. [17] ≥ 8 Stanzbiopsien entnommen (73 %), was sehr gut zu unseren Ergebnissen passt: in unserem Patientenkollektiv wurde in 80,2% der Fälle mehr als 8 Stenzen entnommen.

Laut unserem Kollektiv liegt die beste Übereinstimmung des Gleason-Scores prä- und postoperativ bei einer Zahl von 11 entnommenen Stenzen präoperativ, jedoch ist dieser Unterschied nicht signifikant. Bei Chun et al. [9] fand sich bei mehr als 10 Stenzen zu 51,8 % ein gleicher Gleason-Score.

Dabei gab es bei Freedland et al. [17] zwischen 1 und 12 positive Stanzten (Mittelwert 2,8), in unserem Patientenkollektiv sind es zwischen 1 und 22 positive Stanzten, meist jedoch nur 1 positive Stanze (21,4 %).

Der Gleason-Score in den Stanzbiopsien ergab bei vergleichbaren Studien zumeist einen low-grade-Tumor zwischen Gleason 2 und 6: bei Freedland et al. in 68 % [17], bei Cohen et al. in 69 % [10], bei Müntener et al. in 78,6 % [40], 73,9 % (externes Patientenkollektiv) bzw. 66,8 % (eigenes Patientenkollektiv) bei Capitanio et al. [6,7] und in 70,4 % der Fälle bei Vira et al. [65]. Unser Patientenkollektiv liegt mit 60,1 % bei den Stanzbiopsien von einem Gleason-Score zwischen 2 und 6 knapp unter den Ergebnissen aus diesen Studien.

1.2 Vergleich der postoperativ-pathologischen Parameter

Bei der Klassifikation des Tumorstadiums im Prostatektomiepräparat finden sich in vergleichbaren Studien sowie in unserem Kollektiv Werte um 70 % für das Stadium T2: bei Cohen et al. 71,9 % [10] und bei Cookson et al. 74,1 % [11], in unserem Patientenkollektiv 72,3 % mit einem pT2.

In unserem Patientenkollektiv finden sich bei 5,2 % positive Lymphknoten, das ist vergleichsweise etwas mehr als in den Studien von Freedland et al. [17] mit 1 % und von Müntener et al. [40] mit 4 %.

Ein positiver Resektionsrand beim Prostatektomiepräparat wurde zwischen 9 % bei Gonzalgo et al. [21] und 32 % bei Freedland et al. [17] gefunden; unser Patientenkollektiv mit 22,4 % an R1-Präparaten befindet sich somit im guten Mittelfeld.

Die Prostatektomiepräparate sind in unserem Patientenkollektiv in der low-risk-Gruppe mit einem Gleason-Score zwischen 2 und 6 am häufigsten mit 47,9 %, am zweithäufigsten in der intermediate-grade-Gruppe mit 37,7 % und am seltensten ist die high-grade-Gruppe mit 14,4 % vertreten. Eine ähnliche Verteilung in die Risikogruppen findet sich bei den Patientenkollektiven von Freedland et al. [17] und Müntener et al. [40], wohingegen die Studien von Vira et al. [65], Chun et al. [9] und Capitanio et al. [6] gänzlich andere Verteilungen aufwiesen.

Das Volumen bzw. das Gewicht des Prostatektomiepräparats liegt im vorliegenden Kollektiv zwischen 4 cm³ - 180 cm³ mit einem Mittelwert von 41,54 cm³ ± 21,09 cm³.

Diese enorme Spannweite bzw. die extrem kleine Größe von 4 cm^3 ergibt sich dadurch, dass einige Männer sich bereits vor der radikalen Prostatektomie einer TUR-P (transurethrale Resektion der Prostata) unterzogen haben, bei der dann die postoperative Histologie des Gewebes einen malignen Befund ergab und somit eine radikale Prostatektomie notwendig machte. In etwa vergleichbar sind die Werte bei Magheli et al. [36] mit Werten zwischen 11 cm^3 - 160 cm^3 sowie einem Mittelwert von $35,2 \text{ cm}^3 \pm 16,9 \text{ cm}^3$.

Die PSA-Dichte liegt im vorliegenden Kollektiv zwischen $0,06 \text{ ng/ml/g}$ - $2,884 \text{ ng/ml/g}$. Normalerweise wird die PSA-Dichte bereits präoperativ aus dem präoperativ bestimmten PSA-Wert und dem mittels TRUS bestimmten Volumen der Prostata ausgerechnet. In der vorliegenden Studie wurde die PSA-Dichte allerdings mittels dem präoperativen PSA und dem postoperativ von den Pathologen mittels Wiegen bestimmten Gewicht der Prostata bestimmt. Laut Tilki et al. [62] ist in mehreren Studien belegt, dass das pathologische Gewicht sehr gut mit dem mittels TRUS bestimmten Volumen korreliert [49,59]. In anderen vergleichbaren Studien wie Thong et al. [61] lag die PSA-Dichte zwischen $0,021 \text{ ng/ml/g}$ - $1,35 \text{ ng/ml/g}$ sowie bei Magheli et al. [36] zwischen $0,00 \text{ ng/ml/cm}^3$ - $1,66 \text{ ng/ml/cm}^3$, der Mittelwert beträgt $0,27 \text{ ng/ml/cm}^3 \pm 0,19 \text{ ng/ml/cm}^3$.

2 Diskussion der univariaten Analysen

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sich in unserem Kollektiv ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer Veränderung des Gleason-Scores mit der PSA-Dichte ($p = 0,006$), dem T-Stadium ($p < 0,001$), dem Lymphknotenstatus ($p < 0,001$), dem WHO-Grading ($p < 0,001$) und dem Status des Absetzungsrandes des Prostatektomiepräparats ($p < 0,001$) ergibt.

2.1 Diskussion der Veränderungen des Gleason-Scores (Upgrading / Downgrading / unveränderter Gleason-Score) mit den anderen Parametern

Betrachtet man die Unstimmigkeiten des Gleason-Scores prä- und postoperativ, so ist unser Patientenkollektiv am ehesten mit dem von Chun et al. [9] vergleichbar. In diesem Kollektiv fand sich in 13,4 % ein Downgrading (im Vergleich 15,9 % unserer Patienten), in 32,6 % ein Upgrading (im Vergleich 35,2 % unserer Patienten) und 53,7 % der Patienten (bei uns 48,9 %) hatten einen unveränderten Gleason-Score prä- und postoperativ (vgl. Abb. 11).

Die Zahlen anderer vergleichbarer Studien, wie von Vira et al. [65], Cookson et al. [11], Freedland et al. [17] oder Müntener et al. [40], weichen deutlich von unseren Ergebnissen ab. Genauso wie die Zahlen aus der Studie von Kuroiwa et al. [34], die eine exakte Übereinstimmung des Gleason-Scores in der Gleason-3+4-Gruppe in 62,1 % (bei uns 42,2 %) fanden, in der Gleason-4+3-Gruppe zu 58,4 % (bei uns 28,7 %) und in der high-grade-Gruppe (Gleason-Score 8 bis 10) zu 46,7 % (bei uns 61,4 %) (vgl. Tab. 14 und Tab. 15).

Bei unserem Patientenkollektiv ergibt sich kein signifikanter Unterschied bei der Veränderung des Gleason-Scores in Abhängigkeit vom Alter der Patienten zum Diagnose- bzw. Operationszeitpunkt. Stackhouse et al. [56] fanden jedoch heraus, dass das Patientenalter bei Diagnosestellung prädiktiv für ein Undergrading ist.

Des Weiteren ergibt sich im vorliegenden Patientenkollektiv kein signifikanter Unterschied der Unstimmigkeiten im Gleason-Score in Abhängigkeit vom BMI. Die Ergebnisse von Freedland et al. [17] zeigen jedoch, dass ein Upgrading vor allem bei high-risk-Tumoren eher mit einem BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$ einhergeht als mit einem niedrigeren BMI. Ihre Erklärung besteht darin, dass adipöse Männer auch häufig eine größere Prostata haben [19] und somit bei der Stanzenentnahme die Wahrscheinlichkeit, die entsprechenden Tumor-Anteile mit der Stanze zu treffen, geringer ist.

Außerdem geht laut Freedland et al. [16] sowie Amling et al. [1] die Adipositas mit einem erhöhten Risiko für ein high-grade-Karzinom bei der radikalen Prostatektomie einher sowie laut Rodriguez et al. [48] mit einer erhöhten Mortalität infolge von Prostatakrebs.

Freedland et al. [17] fanden allerdings keine statistische Signifikanz für Übergewicht im generellen, d. h. einem BMI zwischen 25 und 30 kg/m^2 .

Weiterhin ergibt sich in unserem Kollektiv zwischen Gleason-Score-Veränderungen in Abhängigkeit vom präoperativ ermittelten PSA-Wert keine statistische Signifikanz.

Freedland et al. [17] fanden jedoch heraus, dass ein Upgrading v. a. bei high-risk-Tumoren mit einem höheren PSA einhergeht und ein Downgrading v. a. bei low-risk-Tumoren mit einem niedrigeren PSA-Wert assoziiert ist.

Auch Chun et al. [9] konstatierten, dass ein hoher PSA-Wert zu 53,5 % mit einem Upgrading-Risiko verbunden ist und dass mit steigendem PSA-Level auch das Risiko für ein Upgrading linear ansteigt.

In anderen Studien zeigte sich ebenfalls, dass ein Up- oder Downgrading signifikant mit dem PSA assoziiert ist [22,33,56] bzw. dass eine Veränderung des Gleason-Scores mit einem hohen PSA einhergeht [27,40], wohingegen in Studien wie z. B. der von Vira et al. [65] kein Effekt des PSAs auf eine Übereinstimmung des Gleason-Scores in Stanze und Prostatektomiepräparat bzw. eine höhere Genauigkeit des Gleason-Scores festgestellt werden konnte [31,65].

Ein suspekter oder ein nicht-suspekter Tastbefund bei der digital-rektalen Untersuchung in Abhängigkeit von einem konstanten oder veränderten Gleason-Score ergibt in unserem Kollektiv keinen signifikanten Unterschied. In der Studie von Müntener et al. [40] hatten jedoch verschiedene Gleason-Scores prä- und postoperativ eher einen suspekten Tastbefund.

Im vorliegenden Patientenkollektiv ergibt sich die Zahl von 11 entnommenen Stanzen präoperativ zwar nicht als statistisch signifikant für eine Übereinstimmung des Gleason-Scores prä- und postoperativ, jedoch ist hier die bestmögliche Konkordanz zu finden. Bei Chun et al. stimmten bei 51,8 % der Gleason-Score in Stanzbiopsie und Prostatektomiepräparat überein [9].

Zu dem Ergebnis, dass eine höhere Zahl entnommener Stanzen präoperativ mit einer Grading-Konkordanz einhergeht, kamen Stackhouse et al. [56] sowie v. a. m. [33,41,51] Freedland et al. [17] konstatierten, dass die Wahrscheinlichkeit für ein Downgrading steigt, wenn präoperativ 8 oder mehr Stanzen genommen werden.

Ferner belegten San Francisco et al. [50], dass eine erweiterte Nadelbiopsie der Prostata eine bessere Übereinstimmungsrate des Gleason-Score hervorbringt als die Sextanten-Biopsie.

Allerdings gibt es auch andere Studien, so wie beispielsweise Emiliozzi et al. [13] oder Vira et al. [65], die diese Beobachtung widerlegen; sie sehen keine Verbesserung der Gleason-Übereinstimmung bei erhöhter Zahl entnommener Stanzen.

Cookson et al. [11] stellten wiederum treffend fest, dass die Genauigkeit bei einer Entnahme von 14 Stanzen zwischen 30 % und 74 % liegt. Zwischen 1994 und 2003 wurde die Zahl an Stanzbiopsien im Mittel erhöht, um ein größeres Volumen der Prostata stanzbiopsisch abzudecken, was eine Übereinstimmung des Gleason-Scores prä- und postoperativ erhöhen kann, aber nicht zwangsläufig muss [38].

Bei der Anzahl positiver Stanzen in Zusammenhang mit einer Gleason-Diskrepanz ergibt sich kein signifikanter Unterschied. Zu dem gleichen Ergebnis, nämlich dass eine höhere Anzahl positiver Stanzbiopsien keinen Einfluss auf eine erhöhte

Übereinstimmung des Gleason-Scores hat, kamen Vira et al. [65]. Auch Lattouf et al. und Saad et al. [35] stellten fest, dass die Menge des Tumors in den Probeentnahmen keine signifikante Änderung in der Vorhersagekraft des Tumorstadiums bewirkt. Kulkarni et al. [33] stellten ebenfalls keinen signifikanten Unterschied für ein Upgrading zwischen der Sextanten-Biopsie und dem erweiterten Biopsie-Schema fest.

Grossfeld et al. [22] gehen sogar so weit, dass der prozentuale Anteil positiver Biopsien in ein Risiko-Einschätzungsmodell für neu-diagnostizierten Prostatakrebs mit aufgenommen werden sollte, da dieser den stärkste Vorhersagewert für ein Understaging in multivariaten Analysen darstellt.

Wir finden einen signifikanten Zusammenhang zwischen einer Veränderung des Gleason-Scores und dem pathologischen T-Stadium ($p < 0,001$), wohingegen Sciarra et al. [54] keinen signifikanten Unterschied ($p > 0,05$) bezüglich des pathologischen T-Stadiums zwischen upgegradeten und nicht-upgegradeten Patienten fanden.

Berglund et al. [3] führten eine Studie über das Upgrading bzw. Upstaging bei Patienten, die sich im Rahmen einer active-surveillance-Therapie mehrfachen Biopsieentnahmen unterzogen, durch. Das Resultat ihrer Studie ist, dass die Fälle, die ein höheres Grading oder Staging in der wiederholten Stanzentnahme zeigen, eher ein pathologisches Stadium pT3a oder höher bei der radikalen Prostatektomie zeigen ($p = 0,003$).

Im vorliegenden Patientenkollektiv findet sich ein signifikanter Unterschied zwischen einem negativen und positiven Lymphknotenstatus bezüglich eines Up- bzw. Downgradings bzw. einem konstanten Gleason-Score. Vor allem bei upgegradeten Prostatae finden sich häufig positive Lymphknoten (8,1 %, vgl. Abb. 24), was für eine höhere Aggressivität von upgegradeten Prostatakarzinomen spricht.

Auch Müntener et al. [40] fanden ein ähnliches Ergebnis: hier wiesen 9,3 % der upgegradeten Prostatae N1 auf. Auch dieses Ergebnis ist signifikant mit $p < 0,001$.

Bei 44 % der R1-Resektate findet sich ein Upgrading. Dieser Unterschied ist signifikant ($p < 0,001$). Auch Freedland et al. [17] fanden eine signifikante Assoziation zwischen einem Upgrading und einem positiven Resektionsrand, wohingegen sie keine signifikante Verbindung zwischen einem Downgrading und einem positiven Resektionsrand sehen.

Dieses Ergebnis spricht wieder für die höhere Aggressivität von upgegradeten Prostatakarzinomen.

In unserem Patientenkollektiv ergibt sich keine Korrelation zwischen dem Volumen des Prostatektomiepräparats und einer Veränderung bzw. einem Gleichbleiben des Gleason-Scores.

Genauso sahen Kulkarni et al. [33] keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Prostatavolumen und einem Upgrading. Stackhouse et al. [56] erkannten jedoch einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen einem Undergrading in der Biopsie und einem niedrigeren Gewicht der Prostata.

In unseren Ergebnissen hängt die PSA-Dichte signifikant mit einer Gleason-Diskrepanz zusammen ($p = 0,006$).

Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Thong et al. [61], die herausfanden, dass eine PSA-Dichte von $> 0,20 \text{ ng/ml/cm}^3$ zu einem 50 %ig erhöhten Risiko für ein Upgrading führt. Auch Tilki et al. [62] kamen zu der ähnlichen Aussage, dass die PSA-Dichte ein signifikanter Vorhersagewert für ein Gleason-Score-Upgrading bei low- und high-risk-Patienten ist. Allerdings konstatierten Tilki et al. auch einen signifikanten Zusammenhang zwischen einem Upgrading und dem PSA-Wert sowie dem Prostatavolumen, aus denen sich die PSA-Dichte berechnen lässt, was wir nicht bestätigen können.

Auch Krane et al. [32] fanden heraus, dass upgegradete Patienten einen signifikant höheren Durchschnitts-PSA-Dichte haben ($p = 0,003$).

Magheli et al. [36] stellten in einer univariaten Analyse ebenfalls fest, dass ein Upgrading signifikant mit der PSA-Dichte zusammenhängt ($p < 0,001$). Sie erhielten

des Weiteren die Erkenntnis, dass in multivariaten Analysen, in denen das Upgrading zum einen mit dem PSA-Wert alleine und zum anderen mit dem PSA-Wert und der PSA-Dichte zusammen korreliert wurde, die PSA-Dichte mit einem p-Wert von 0,037 in der gemeinsamen Korrelation ein signifikanter Faktor bleibt (und der PSA-Wert alleine nicht) und somit im Endeffekt ein genauerer Parameter ist, um ein Upgrading vorauszusagen.

Dass die PSA-Dichte mit dem Gleason-Score korreliert, findet sich ebenso in den Studien von Magheli et al. 2008 [37] und Jones et al. 2006 [29].

2.2 Diskussion des Zusammenhangs des PSA-Werts mit den anderen Parametern

Betrachten wir unsere Ergebnisse des Zusammenhangs des PSA-Werts und den einzelnen Parametern, so finden wir jeweils signifikante Resultate beim Zusammenhang zwischen PSA und dem präoperativen Gleason-Score in den Stanzbiopsien ($p < 0,001$), dem postoperativen Gleason-Score im Prostatektomiepräparat ($p < 0,001$), der Anzahl positiver Stanzen ($p = 0,003$), dem prozentualen Anteil positiver Stanzen ($p = 0,002$), nahezu allen Parametern der TNM-Klassifikation (pT, N, G, R) mit jeweils $p < 0,001$ sowie dem Prostatavolumen ($p < 0,001$) und der PSA-Dichte ($p < 0,001$).

Als Erklärung für all diese signifikanten Ergebnisse sehen wir die Tatsache, dass der PSA-Wert zwar nur ein Prostata-spezifischer und kein Prostatakarzinom-spezifischer Wert ist, allerdings neben der DRU ein allgemein anerkannter Screening-Wert für das Prostatakarzinom ist. Somit spricht die Höhe des PSAs für einen mehr oder weniger aggressiven Tumor mit den jeweiligen o. g. Faktoren, die je nach Höhe oder Positivität mit einem Prostatakarzinom einhergehen.

In unserem Kollektiv findet sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem PSA und dem Gleason-Score in den Stanzbiopsien ($p < 0,001$).

Auch im Kollektiv von Freedland et al. [18] hatten Männer mit höherem PSA eher einen höheren Gleason-Score in den Biopsien: auch hier $p < 0,001$. Allerdings findet sich in der Studie von Freedland et al. eine andere kategoriale Einteilung der PSA-Werte. Während wir im vorliegenden Kollektiv den PSA-Wert in Gruppen von $< 2,5$ ng/ml, $2,5$ ng/ml - $4,0$ ng/ml, $4,1$ ng/ml - $9,9$ ng/ml, $10,0$ ng/ml - $20,0$ ng/ml und $> 20,0$ ng/ml einteilten, war im Kollektiv von Freedland et al. der PSA-Wert in Gruppen < 10 ng/ml, 10 ng/ml - 20 ng/ml und > 20 ng/ml eingeteilt. Allerdings führten Freedland et al. auch Rechnungen durch, bei denen sie nur die PSA-Gruppe < 10 ng/ml betrachteten; auch hier fanden sie eine signifikante Assoziation zwischen der Höhe des Prostata-spezifischen Antigens und dem Gleason-Score in der Biopsie ($p < 0,001$).

Die gleichen Ergebnisse bzgl. eines signifikanten p-Werts fanden sowohl wir als auch Freedland et al. [18] für eine signifikante Korrelation zwischen PSA und Gleason-Score im Prostatektomiepräparat (p jeweils $< 0,001$).

Wir errechneten einen signifikanten Unterschied zwischen unseren PSA-Gruppen und sowohl der absoluten Zahl positiver Stenzen wie auch dem prozentualen Anteil positiver Stenzen ($p = 0,003$ bzw. $p < 0,001$).

In der Literatur lassen sich diese Ergebnisse nicht bestätigen. Kobayashi et al. [30] fanden hier keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,129$) zwischen ihren PSA-Gruppen von 2,0 ng/ml - 4,0 ng/ml (low-PSA-Gruppe) und 4,0 ng/ml - 10,0 ng/ml (intermediate-PSA-Gruppe). Allerdings hatten diese auch eine wesentlich kleinere Vergleichspopulation mit 26 Patienten in der low-PSA-Gruppe und 29 Patienten in der intermediate-PSA-Gruppe. Außerdem war deren Hauptaugenmerk nicht auf dieselbe Problematik wie bei uns gerichtet, sondern auf die Entdeckung des Prostatakarzinoms in den PSA-Gruppen in der japanischen Bevölkerung.

Wir finden einen signifikanten Zusammenhang zwischen präoperativem PSA und dem T-Stadium des Prostatektomiepräparats ($p < 0,001$).

Schon 1988 sahen Oesterling et al. [42] den PSA-Wert als einen potentiellen Vorhersagewert für das pathologische T-Stadium. Auch Vergho et al. [64] zogen das Fazit, dass der PSA-Spiegel im Serum mit dem pathologischen Tumorstadium korreliert.

In unserer Studie zeigt der PSA eine signifikante Korrelation zum Lymphknotenstatus ($p < 0,001$).

Özgür et al. [45] kamen in ihrer Studie zu der Schlussfolgerung, dass unter anderem ein PSA-Wert ≥ 10 ng/ml eine unabhängige Variable ist, um eine Beteiligung der Lymphknoten vorherzusagen.

Auch Freedland et al. [18] fanden eine signifikante Korrelation zwischen einem höheren PSA und einem positiven Lymphknotenstatus ($p < 0,001$). Allerdings sahen sie keine signifikante Korrelation ($p = 0,13$), wenn nur die PSA-Werte < 10 ng/ml betrachtet werden.

Schon Sullivan et al. [58] erkannten 1995 eine positive Korrelation zwischen Lymphknotenmetastasen und einem $\text{PSA} \geq 10 \text{ ng/ml}$, jedoch nur signifikant auf dem 10 %-Niveau.

Weiterhin hängt der PSA-Wert bei uns signifikant mit dem Status des Resektionsrandes des Prostatektomiepräparats zusammen ($p < 0,001$).

Wenn es um die Vorhersage eines positiven Resektionsrandes geht, so konstatierten Özgür et al. [45], dass ein PSA-Wert $\geq 10 \text{ ng/ml}$ neben dem Gleason-Score hierfür ein unabhängiger Faktor ist.

Auch Freedland et al. [18] fanden eine signifikante Korrelation zwischen PSA-Wert und positivem Resektionsrand.

Bei unseren Rechnungen ergibt sich eine signifikante Korrelation zwischen der Höhe des PSA-Werts und dem Volumen des Prostatektomiepräparats ($p < 0,001$). Je höher der PSA-Wert, desto höher war auch das Volumen der Prostata.. Dies lässt sich dadurch erklären, dass bei einer größeren Prostata mehr Zellen da sind, die das Prostata-spezifische Antigen produzieren, und somit der PSA-Wert steigt. Auch Figler et al. [15] fanden hier eine positive Korrelation ($p < 0,0001$) in ihrem Studienkollektiv zwischen 1999 und 2004.

Wir finden einen signifikanten Unterschied zwischen den einzelnen PSA-Gruppen in Abhängigkeit von der PSA-Dichte ($p < 0,001$).

Kobayashi et al. [30] untersuchten 2004 das Erkennen von Prostatakrebs bei Männern mit PSA-Leveln zwischen $2,0 \text{ ng/ml} - 4,0 \text{ ng/ml}$ und $4,0 \text{ ng/ml} - 10,0 \text{ ng/ml}$ in der japanischen Bevölkerung. Auch sie fanden einen signifikanten Unterschied mit $p < 0,0001$ zwischen PSA-Level und PSA-Dichte. Jedoch schränkten Kobayashi et al. ihre Ergebnisse insofern wieder ein, dass sie sagen, dass für asiatische Männer nicht die gleichen Kriterien bezüglich des PSA-Levels gelten wie für europäische Weiße [12,43].

3 Diskussion der multivariaten Analyse

In zwei verschiedenen multivariaten Analysen suchten wir unabhängige Faktoren für ein Gleason-Score-Upgrading. Dabei bezogen wir in die eine multivariate Analyse die Faktoren Alter, BMI, präoperativer PSA (kategoriale Werte), Prostatavolumen, PSA-Dichte, präoperativer Gleason-Score (2 bis 6, 7, 8 bis 10), Anzahl Biopsien und Anzahl positive Biopsien ein, wobei sich eine Fallzahl von nur 73 Patienten ergab. Diese kleine Fallzahl erklärt sich dadurch, dass nur bei diesen 73 Patienten jeweils jeder einzelne der oben genannten Parameter in den Patientenakten dokumentiert war.

In die zweite multivariate Analyse bezogen wir nur die Faktoren Alter, BMI, präoperativer PSA (kategoriale Werte), Prostatavolumen, PSA-Dichte und den präoperativen Gleason-Score (2 bis 6, 7, 8 bis 10) ein, sodass sich eine wesentlich größere Fallzahl von 857 Patienten ergab. Dadurch, dass die Parameter „Anzahl der entnommenen Stenzen“ und „Zahl der positiven Stenzen“ keine Einschlussparameter für die Analyse waren, ergab sich diese weitaus größere Fallzahl bei dieser 2. multivariaten Analyse. Hier soll nur die zweite multivariate Analyse mit der großen Fallzahl diskutiert werden.

Wir stellten fest, dass das Prostatavolumen, die PSA-Dichte und der präoperative Gleason-Score in den Stanzbiopsien signifikante Prädiktoren für ein Gleason-Score-Upgrading sind. Der präoperative Gleason-Score ist als einziger Faktor auch in der multivariaten Analyse mit nur 73 Fällen, in der auch die Faktoren Anzahl Biopsien und Anzahl positive Biopsien mit einbezogen wurden, ein unabhängiger Vorhersagewert.

Dieses Ergebnis lässt sich sehr gut mit dem von Tilki et al. [62] vereinbaren. Diese stellten fest, dass der präoperativen PSA-Wert genauso wie das Prostatavolumen und die PSA-Dichte als unabhängige signifikante Prädiktoren für ein Upgrading sind. Die Arbeit von Tilki et al. ist eine Vorarbeit zu dieser Analyse mit einer geringeren Fallzahl und deutlich weniger präoperativen Parametern.

Freedland et al. [17] fanden in ihrer multivariaten logistischen Regressionsanalyse ebenfalls den Gleason-Score in der Biopsie ($p = 0,001$) (wobei sie einen Gleason von 3 + 4 vs. einen Gleason 2 bis 6 stellen) als unabhängigen Faktor für ein Upgrading heraus, aber auch den PSA-Wert ($p < 0,001$), die Zahl der positiven Stenzen

($p = 0,002$), den BMI ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$ vs. $< 25 \text{ kg/m}^2$ mit $p=0,003$ sowie BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ - $< 30 \text{ kg/m}^2$ vs. $< 25 \text{ kg/m}^2$ mit $p = 0,06$) und die Zahl der entnommenen Stenzen ($p = 0,01$).

Des Weiteren erbrachte eine multivariate Analyse von Stackhouse et al. [56] als Ergebnis signifikante unabhängige Vorhersagefaktoren für ein Undergrading in den Biopsien ist, d. h. für ein Upgrading im Prostatektomiepräparat, eine Summe des präoperativen Gleason-Scores von 7 in der Biopsie sowie das Gewicht der Prostata (bei uns Prostatavolumen) (mit einem p-Wert von $< 0,001$ und einer OR von 0,588). In deren Studie ergab sich hierfür, wie bei uns, beim Biopsie-Gleason ein p-Wert von $< 0,001$ bei einer OR von 0,104 mit einem 95 % CL von 0,073-0,148 (bei uns OR 0,07 bei einem 95% CL von 0,04 - 0,13).

Moussa et al. [39] führten eine Studie durch, um ein Nomogramm zu erstellen, mit dem es möglich ist, ein Upgrading bei low- und intermediate-grade-Prostatatumoren vorherzusagen. In einem multivariablen logistischen Regressionsmodell fanden sie neben dem PSA-Wert, dem Alter der Patienten, dem klinischen Stadium (cT) auch das Prostatavolumen (mit $p < 0,05$) als signifikant unabhängigen Vorhersagewert und damit Risikofaktor für ein Gleason-Score-Upgrading in der endgültigen pathologischen Untersuchung.

Wie weiter oben bereits erwähnt (unter E 2.1.) erkannten auch Magheli et al [36] mittels einer multivariaten Analyse, dass die PSA-Dichte ein signifikanter Faktor ist, um ein Upgrading vorherzusagen ($p = 0,037$ mit OR 4,89).

4 Limitationen

In unserer Studie gibt es einige erwähnenswerte Schwachstellen.

So wurden bei unserer Studie die präoperativen PSA-Werte nicht nur in einem einzigen Labor gemessen, da unsere Patienten oft die Laborergebnisse von ihrem einweisenden Arzt mitbrachten. Hiermit liegen also sogenannte „real-life“ Zahlen vor. Es handelt sich nicht um Zentrumszahlen, sondern um Parameter, die bei den einzelnen einweisenden Fachärzten erhoben wurden.

Des Weiteren gibt es in der vorliegenden Studie keine Verlaufs-PSA-Werte, sodass das biochemische Outcome der Patienten nicht beurteilt werden kann; darauf lag allerdings auch nicht unser Hauptaugenmerk.

Die PSA-Dichte wurde bei uns nicht wie üblich aus PSA-Wert und in der TRUS gemessenem Prostatavolumen ermittelt, sondern aus dem Volumen, das die Pathologen postoperativ gewogen haben. In anderen Studien wie Sajadi et al. [49] sowie Tewari et al. [59] wurde jedoch konstatiert, dass eine gute Korrelation zwischen in der TRUS gemessenem Prostatavolumen und dem von den Pathologen gewogenem Volumen der Prostata besteht, sodass diese Einschränkung zu vernachlässigen ist. Dieser Ansatz wurde gewählt, um die Fehlerquote (intraobserver variability) weitgehend zu reduzieren.

Außerdem wurde der Befund der digital-rektalen Untersuchung nicht nur von einem Arzt erhoben, sondern in den Patientenakten wurde von verschiedenen Ärzten häufig „suspekter Tastbefund in der DRU“ dokumentiert.

Genauso wurden die Stanzbiopsien nicht nur von einem Pathologen oder von einem pathologischen Institut beurteilt, sondern von mehreren verschiedenen. Genauso die Prostatektomiepräparate: diese allerdings immer von Pathologen des Pathologischen Instituts des Klinikums Großhadern (real-life data). Laut Stackhouse et al. [56] und anderen Gruppen [35,52] ergibt sich jedoch keine signifikante Verbesserung, wenn nur ein Pathologe die Präparate befundet, wohingegen Lattouf und Saad [35] herausfanden, dass sich die Übereinstimmungsraten des prä- und postoperativen Gleason-Scores verbessern, wenn nur ein einzelner Pathologe beide Präparate befundet. Somit ist fraglich, ob die „interobserver variability“ vernachlässigt werden kann oder nicht.

Zudem wurden die Patienten, die sich bereits einer transurethralen Resektion der Prostata (TUR-P) unterzogen hatten, nicht von unserer Studie ausgeschlossen.

5 Klinische Bedeutung

Klinisch bedeutsam laut unseren Ergebnissen ist vor allem die PSA-Dichte, da diese sowohl im uni- als auch im multivariaten Modell einen signifikanten Faktor für ein Upgrading darstellt.

Ein weiterer bedeutsamer Faktor ist der präoperativ in den Stanzbiopsien gewonnene Gleason-Score, der einen signifikanten Vorhersagewert für ein späteres Upgrading im Prostatektomiepräparat repräsentiert.

Somit sind nach wie vor die PSA-Dichte und vor allem der präoperative Gleason-Score die wichtigsten Screening-Faktoren, um die richtige Therapie für Patienten mit Prostatakarzinom zu finden bzw. um eine Prognose abzugeben.

F ZUSAMMENFASSUNG

Im Rahmen dieser Arbeit wurden retrospektiv die Daten von insgesamt 1907 Patienten ausgewertet, die sich zwischen Januar 2004 und Oktober 2008 einer radikalen Prostatektomie im Klinikum Großhadern unterzogen. Hier bestand in 969 Fällen – wenn man die exakten Gleason-Werte, also nicht die in Risikogruppen zusammengefassten Werte zugrunde legt, – eine Diskrepanz zwischen dem präoperativ mittels Stanzbiopsie ermittelten Gleason-Score und dem postoperativ im Prostatektomiepräparat ermittelten Gleason-Score; davon ist bei 649 Patienten ein Upgrading und bei 320 Patienten ein Downgrading zu finden. Eine exakte Übereinstimmung der beiden Gleason-Scores fand sich in 756 Fällen.

Wir führten Rechnungen durch, durch welche Parameter die Gleason-Score-Diskrepanzen beeinflusst werden. Dabei fanden wir als signifikante Faktoren für diese Gleason-Score-Unstimmigkeiten die PSA-Dichte, das pathologische Tumor-Stadium (pT), den Lymphknotenstatus (N), das WHO-Grading (G) und den Status des Resektionsrands des Prostatektomiepräparat (R). Diese Werte sagen also einen Down- oder Upgrading zuverlässig voraus. Da nur die PSA-Dichte präoperativ als Vorhersagewert für ein mögliches Up- oder Downgrading zur Verfügung steht, sollte diese unbedingt bei der Wahl der Therapie berücksichtigt werden.

Besonders bei Patienten, die präoperativ einen Gleason-Score von 6 aufweisen besteht die Problematik, dass allein die Verschiebung des Gleason-Score um 1 Punkt die Art der Behandlung verändert. So wird bei einem Gleason-Score ≤ 6 neben der Operation auch die Brachytherapie als Monotherapie bzw. die Aktive Überwachung erwähnt, aber schon bei einem Gleason-Score von 7 eine externe Strahlentherapie in Kombination mit der Brachytherapie angewendet. [56].

Der initiale PSA-Wert ist ein wichtiger Screeningwert, um mögliche Patienten mit Prostatakarzinom zu finden. Deshalb führten wir Rechnungen zur Korrelation zwischen dem präoperativ bestimmten PSA-Wert und sämtlichen Parametern durch. Hier finden sich signifikante Ergebnisse zwischen dem PSA und dem präoperativen und postoperativen Gleason-Score, der Zahl und dem prozentualen Anteil positiver Stenzen präoperativ, dem pathologischen T-Stadium (pT), dem Lymphknotenstatus (N), dem

WHO-Grading (G), dem Status des Resektionsrands (R), der PSA-Dichte und dem Volumen der entnommenen Prostata.

Unsere Ergebnisse lassen sich weitestgehend mit denen anderer Studien vergleichen. Insbesondere die Parameter Prostatavolumen, PSA-Dichte und präoperativ mittels Stanzbiopsien ermittelter Gleason-Score sind sowohl in unserer Studie als auch in anderen Studien signifikante Prädiktoren für ein Upgrading des Gleason-Scores.

Eine exakte sonographische Ausmessung der Größe der Prostata ist also ein bedeutendes Diagnostikum. Entscheidend für die exakte Ermittlung des Gleason-Scores präoperativ bei diesem multizentrisch wachsenden Tumor ist zum einen die weit gestreute Probenentnahme durch den Urologen und zum anderen die genaue Auswertung der Biopsien durch den Pathologen.

Die Genauigkeit des mittels Stanzbiopsie ermittelten Gleason-Scores ist wichtig für Patienten, die sich einer nicht-chirurgischen Therapie unterziehen wollen, also für diejenigen, die andere Therapiemöglichkeiten wie active surveillance, watchful waiting, Hormontherapie, Brachytherapie oder Radiotherapie in Erwägung ziehen.

G LITERATURVERZEICHNIS

- 1 Amling CL, Riffenburgh RH, Sun L, Moul JW, Lance RS, Kusuda L et al. Pathologic variables and recurrence rates as related to obesity and race in men with prostate cancer undergoing radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2004; **22**(3):439-445.
Ref ID: 350
- 2 Batzler WU, Giersiepen K, Hentschel S, Husmann G, Kaatsch P, Katalinic A et al. Krebs in Deutschland 2003-2004 Häufigkeiten und Trends, Eine gemeinsame Veröffentlichung des Robert-Koch-Instituts und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. 70-73. 2008. Berlin.
Ref Type: Generic
Ref ID: 263
- 3 Berglund RK, Masterson TA, Vora KC, Eggener SE, Eastham JA, Guillonneau BD. Pathological upgrading and up staging with immediate repeat biopsy in patients eligible for active surveillance. *J Urol* 2008; **180**(5):1964-1967.
Ref ID: 370
- 4 Bonkhoff H. [Gleason grading: diagnostic criteria and clinical implications]. *Pathologe* 2005; **26**(6):422-432.
Ref ID: 249
- 5 Braun KP, Brookman-Amissah S, May M, Grassmel Y, Heintze C, Hoschke B et al. [The significance of rebiopsy in the diagnosis of prostate cancer.]. *Urologe A* 2009; **48**(2):163-169.
Ref ID: 246
- 6 Capitanio U, Karakiewicz PI, Jeldres C, Briganti A, Gallina A, Suardi N et al. The probability of Gleason score upgrading between biopsy and radical prostatectomy can be accurately predicted. *Int J Urol* 2009.
Ref ID: 300
- 7 Capitanio U, Karakiewicz PI, Valiquette L, Perrotte P, Jeldres C, Briganti A et al. Biopsy core number represents one of foremost predictors of clinically significant gleason sum upgrading in patients with low-risk prostate cancer. *Urology* 2009; **73**(5):1087-1091.
Ref ID: 301
- 8 Cheng L, Montironi R, Bostwick DG, Lopez-Beltran A, Berney DM. Staging of prostate cancer. *Histopathology* 2012; **60**(1):87-117.
Ref ID: 10
- 9 Chun FK, Briganti A, Shariat SF, Graefen M, Montorsi F, Erbersdobler A et al. Significant upgrading affects a third of men diagnosed with prostate cancer: predictive nomogram and internal validation. *BJU Int* 2006; **98**(2):329-334.
Ref ID: 209
- 10 Cohen MS, Hanley RS, Kurteva T, Ruthazer R, Silverman ML, Sorcini A et al. Comparing the Gleason prostate biopsy and Gleason prostatectomy grading system: the

Lahey Clinic Medical Center experience and an international meta-analysis. *Eur Urol* 2008; **54**(2):371-381.

Ref ID: 313

11 Cookson MS, Fleshner NE, Soloway SM, Fair WR. Correlation between Gleason score of needle biopsy and radical prostatectomy specimen: accuracy and clinical implications. *J Urol* 1997; **157**(2):559-562.

Ref ID: 309

12 Egawa S, Suyama K, Ohori M, Kawakami T, Kuwao S, Hirokado K et al. Early detection of prostate cancer. Results of a prostate specific antigen-based detection program in Japan. *Cancer* 1995; **76**(3):463-472.

Ref ID: 21

13 Emiliozzi P, Maymone S, Paterno A, Scarpone P, Amini M, Proietti G et al. Increased accuracy of biopsy Gleason score obtained by extended needle biopsy. *J Urol* 2004; **172**(6 Pt 1):2224-2226.

Ref ID: 57

14 Epstein JI, Allsbrook WC, Jr., Amin MB, Egevad LL. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2005; **29**(9):1228-1242.

Ref ID: 382

15 Figler BD, Reuther AM, Dhar N, Levin H, Magi-Galluzzi C, Zhou M et al. Preoperative PSA is still predictive of cancer volume and grade in late PSA era. *Urology* 2007; **70**(4):711-716.

Ref ID: 374

16 Freedland SJ, Aronson WJ, Kane CJ, Presti JC, Jr., Amling CL, Elashoff D et al. Impact of obesity on biochemical control after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: a report by the Shared Equal Access Regional Cancer Hospital database study group. *J Clin Oncol* 2004; **22**(3):446-453.

Ref ID: 349

17 Freedland SJ, Kane CJ, Amling CL, Aronson WJ, Terris MK, Presti JC, Jr. Upgrading and downgrading of prostate needle biopsy specimens: risk factors and clinical implications. *Urology* 2007; **69**(3):495-499.

Ref ID: 187

18 Freedland SJ, Mangold LA, Walsh PC, Partin AW. The prostatic specific antigen era is alive and well: prostatic specific antigen and biochemical progression following radical prostatectomy. *J Urol* 2005; **174**(4 Pt 1):1276-1281.

Ref ID: 3

19 Freedland SJ, Platz EA, Presti JC, Jr., Aronson WJ, Amling CL, Kane CJ et al. Obesity, serum prostate specific antigen and prostate size: implications for prostate cancer detection. *J Urol* 2006; **175**(2):500-504.

Ref ID: 348

20 Gleason DF, Mellinger GT. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *J Urol* 1974; **111**(1):58-64.

Ref ID: 288

- 21 Gonzalgo ML, Bastian PJ, Mangold LA, Trock BJ, Epstein JI, Walsh PC et al. Relationship between primary Gleason pattern on needle biopsy and clinicopathologic outcomes among men with Gleason score 7 adenocarcinoma of the prostate. *Urology* 2006; **67**(1):115-119.
Ref ID: 27
- 22 Grossfeld GD, Chang JJ, Broering JM, Li YP, Lubeck DP, Flanders SC et al. Under staging and under grading in a contemporary series of patients undergoing radical prostatectomy: results from the Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor database. *J Urol* 2001; **165**(3):851-856.
Ref ID: 310
- 23 Han M, Partin AW, Pound CR, Epstein JI, Walsh PC. Long-term biochemical disease-free and cancer-specific survival following anatomic radical retropubic prostatectomy. The 15-year Johns Hopkins experience. *Urol Clin North Am* 2001; **28**(3):555-565.
Ref ID: 284
- 24 Heidenreich A, Aus G, Bolla M, Joniau S, Matveev VB, Schmid HP et al. EAU guidelines on prostate cancer. *Eur Urol* 2008; **53**(1):68-80.
Ref ID: 9
- 25 Helpap B, Egevad L. [The value of the modified Gleason grading system of prostate adenocarcinoma in routine urological diagnostics]. *Urologe A* 2007; **46**(1):59-62.
Ref ID: 248
- 26 Herkommer K, Fuchs TA, Hautmann RE, Volkmer BG. [Radical prostatectomy for men aged <56 years with prostate cancer. Cost of illness analysis]. *Urologe A* 2005; **44**(10):1183-1188.
Ref ID: 210
- 27 Isariyawongse BK, Sun L, Banez LL, Robertson C, Polascik TJ, Maloney K et al. Significant discrepancies between diagnostic and pathologic Gleason sums in prostate cancer: the predictive role of age and prostate-specific antigen. *Urology* 2008; **72**(4):882-886.
Ref ID: 353
- 28 John H. [Robotic laparoscopic radical prostatectomy: update 2008]. *Urologe A* 2008; **47**(3):291-298.
Ref ID: 278
- 29 Jones TD, Koch MO, Bunde PJ, Cheng L. Is prostate-specific antigen (PSA) density better than the preoperative PSA level in predicting early biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy? *BJU Int* 2006; **97**(3):480-484.
Ref ID: 367
- 30 Kobayashi T, Nishizawa K, Ogura K, Mitsumori K, Ide Y. Detection of prostate cancer in men with prostate-specific antigen levels of 2.0 to 4.0 ng/mL equivalent to that in men with 4.1 to 10.0 ng/mL in a Japanese population. *Urology* 2004; **63**(4):727-731.
Ref ID: 378

- 31 Kojima M, Troncoso P, Babaian RJ. Use of prostate-specific antigen and tumor volume in predicting needle biopsy grading error. *Urology* 1995; **45**(5):807-812.
Ref ID: 354
- 32 Krane LS, Menon M, Kaul SA, Siddiqui SA, Wambi C, Peabody JO et al. Role of PSA velocity in predicting pathologic upgrade for Gleason 6 prostate cancer. *Urol Oncol* 2009.
Ref ID: 365
- 33 Kulkarni GS, Lockwood G, Evans A, Toi A, Trachtenberg J, Jewett MA et al. Clinical predictors of Gleason score upgrading: implications for patients considering watchful waiting, active surveillance, or brachytherapy. *Cancer* 2007; **109**(12):2432-2438.
Ref ID: 1
- 34 Kuroiwa K, Shiraishi T, Ogawa O, Usami M, Hirao Y, Naito S. Discrepancy between local and central pathological review of radical prostatectomy specimens. *J Urol* 2010; **183**(3):952-957.
Ref ID: 383
- 35 Lattouf JB, Saad F. Gleason score on biopsy: is it reliable for predicting the final grade on pathology? *BJU Int* 2002; **90**(7):694-698.
Ref ID: 312
- 36 Magheli A, Hinz S, Hege C, Stephan C, Jung K, Miller K et al. Prostate specific antigen density to predict prostate cancer upgrading in a contemporary radical prostatectomy series: a single center experience. *J Urol* 2010; **183**(1):126-131.
Ref ID: 368
- 37 Magheli A, Rais-Bahrami S, Trock BJ, Humphreys EB, Partin AW, Han M et al. Prostate specific antigen versus prostate specific antigen density as a prognosticator of pathological characteristics and biochemical recurrence following radical prostatectomy. *J Urol* 2008; **179**(5):1780-1784.
Ref ID: 366
- 38 Mian BM, Lehr DJ, Moore CK, Fisher HA, Kaufman RP, Jr., Ross JS et al. Role of prostate biopsy schemes in accurate prediction of Gleason scores. *Urology* 2006; **67**(2):379-383.
Ref ID: 207
- 39 Moussa AS, Kattan MW, Berglund R, Yu C, Fareed K, Jones JS. A nomogram for predicting upgrading in patients with low- and intermediate-grade prostate cancer in the era of extended prostate sampling. *BJU Int* 2010; **105**(3):352-358.
Ref ID: 2
- 40 Muntener M, Epstein JI, Hernandez DJ, Gonzalgo ML, Mangold L, Humphreys E et al. Prognostic significance of Gleason score discrepancies between needle biopsy and radical prostatectomy. *Eur Urol* 2008; **53**(4):767-775.
Ref ID: 192
- 41 Numao N, Kawakami S, Yokoyama M, Yonese J, Arisawa C, Ishikawa Y et al. Improved accuracy in predicting the presence of Gleason pattern 4/5 prostate cancer by three-dimensional 26-core systematic biopsy. *Eur Urol* 2007; **52**(6):1663-1668.
Ref ID: 359

- 42 Oesterling JE, Chan DW, Epstein JI, Kimball AW, Jr., Bruzek DJ, Rock RC et al. Prostate specific antigen in the preoperative and postoperative evaluation of localized prostatic cancer treated with radical prostatectomy. *J Urol* 1988; **139**(4):766-772.
Ref ID: 372
- 43 Oesterling JE, Kumamoto Y, Tsukamoto T, Girman CJ, Guess HA, Masumori N et al. Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy Japanese men: lower values than for similarly aged white men. *Br J Urol* 1995; **75**(3):347-353.
Ref ID: 379
- 44 Ozdamar SO, Sarikaya S, Yildiz L, Atilla MK, Kandemir B, Yildiz S. Intraobserver and interobserver reproducibility of WHO and Gleason histologic grading systems in prostatic adenocarcinomas. *Int Urol Nephrol* 1996; **28**(1):73-77.
Ref ID: 290
- 45 Ozgur A, Onol FF, Turkeri LN. Important preoperative prognostic factors for extracapsular extension, seminal vesicle invasion and lymph node involvement in cases with radical retropubic prostatectomy. *Int Urol Nephrol* 2004; **36**(3):369-373.
Ref ID: 373
- 46 Partin AW, Kattan MW, Subong EN, Walsh PC, Wojno KJ, Oesterling JE et al. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update. *JAMA* 1997; **277**(18):1445-1451.
Ref ID: 289
- 47 Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD, Walsh PC. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* 1999; **281**(17):1591-1597.
Ref ID: 286
- 48 Rodriguez C, Patel AV, Calle EE, Jacobs EJ, Chao A, Thun MJ. Body mass index, height, and prostate cancer mortality in two large cohorts of adult men in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; **10**(4):345-353.
Ref ID: 351
- 49 Sajadi KP, Terris MK, Hamilton RJ, Cullen J, Amling CL, Kane CJ et al. Body mass index, prostate weight and transrectal ultrasound prostate volume accuracy. *J Urol* 2007; **178**(3 Pt 1):990-995.
Ref ID: 361
- 50 San F, I, DeWolf WC, Rosen S, Upton M, Olumi AF. Extended prostate needle biopsy improves concordance of Gleason grading between prostate needle biopsy and radical prostatectomy. *J Urol* 2003; **169**(1):136-140.
Ref ID: 357
- 51 Scattoni V, Zlotta A, Montironi R, Schulman C, Rigatti P, Montorsi F. Extended and saturation prostatic biopsy in the diagnosis and characterisation of prostate cancer: a critical analysis of the literature. *Eur Urol* 2007; **52**(5):1309-1322.
Ref ID: 358

- 52 Scherr D, Swindle PW, Scardino PT. National Comprehensive Cancer Network guidelines for the management of prostate cancer. *Urology* 2003; **61**(2 Suppl 1):14-24.
Ref ID: 363
- 53 Schmid HP, Stamey TA, McNeal JE, Freiha FS, Redwine EA, Whittemore AS. [Effect of the natural history on management of adenocarcinoma of the prostate]. *Urologe A* 1994; **33**(2):144-148.
Ref ID: 264
- 54 Sciarra A, Autran GA, Salciccia S, Dattilo C, Ciccariello M, Gentile V et al. Biopsy-derived Gleason artifact and prostate volume: experience using ten samples in larger prostates. *Urol Int* 2008; **80**(2):145-150.
Ref ID: 369
- 55 Stachon A. [Significance of the PSA-concentration for the detection of prostate cancer]. *Pathologie* 2005; **26**(6):469-472.
Ref ID: 250
- 56 Stackhouse DA, Sun L, Schroeck FR, Jayachandran J, Caire AA, Acholo CO et al. Factors predicting prostatic biopsy Gleason sum under grading. *J Urol* 2009; **182**(1):118-122.
Ref ID: 347
- 57 Steinberg DM, Sauvageot J, Piantadosi S, Epstein JI. Correlation of prostate needle biopsy and radical prostatectomy Gleason grade in academic and community settings. *Am J Surg Pathol* 1997; **21**(5):566-576.
Ref ID: 291
- 58 Sullivan LD, Rabbani F. Should we reconsider the indications for ileo-obturator node dissection with localized prostate cancer? *Br J Urol* 1995; **75**(1):33-37.
Ref ID: 326
- 59 Tewari A, Indudhara R, Shinohara K, Schallow E, Woods M, Lee R et al. Comparison of transrectal ultrasound prostatic volume estimation with magnetic resonance imaging volume estimation and surgical specimen weight in patients with benign prostatic hyperplasia. *J Clin Ultrasound* 1996; **24**(4):169-174.
Ref ID: 362
- 60 Thiel R. [The radical retropubic prostatectomy -- gold standard for prostate cancer?]. *Urologe A* 2004; **43**(1):38-42.
Ref ID: 298
- 61 Thong AE, Shikanov S, Katz MH, Gofrit ON, Eggener S, Zagaja GP et al. A single microfocus (5% or less) of Gleason 6 prostate cancer at biopsy--can we predict adverse pathological outcomes? *J Urol* 2008; **180**(6):2436-2440.
Ref ID: 364
- 62 Tilki D, Schlenker B, John M, Buchner A, Stanislaus P, Gratzke C et al. Clinical and pathologic predictors of Gleason sum upgrading in patients after radical prostatectomy: Results from a single institution series. *Urol Oncol* 2009.
Ref ID: 360
- 63 Tumorzentrum München (TZM) an den Medizinischen Fakultäten der Ludwig-Maximilians-Universität und der Technischen Universität. *MANUAL Urogenitale*

Tumoren Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge 2008: **4. Auflage**:1-65.

Ref ID: 328

64 Vergo DC, Heine K, Wolff JM. [The role of PSA in diagnosis of prostate cancer and its recurrence]. *Pathologe* 2005: **26**(6):473-478.

Ref ID: 252

65 Vira MA, Guzzo T, Heitjan DF, Tomaszewski JE, D'Amico A, Wein AJ et al. Is the biopsy Gleason score important in predicting outcomes for patients after radical prostatectomy once the pathological Gleason score is known? *BJU Int* 2008: **101**(10):1232-1236.

Ref ID: 191

H ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

| | |
|--------------------|--|
| BMI | Body-Mass-Index [kg/m ²] |
| bzgl. | bezüglich |
| bzw. | beziehungsweise |
| ca. | circa |
| CL | Confidence Limit = Konfidenzintervall |
| d. h. | das heißt |
| DRU | digital-rektale Untersuchung |
| EAU | European Association of Urology |
| EERPE | endoskopische extraperitoneale radikale Prostatektomie |
| et al. | Abkürzung für <i>et alii/aliae</i> (<i>lat.</i>), dt.: „und andere“ |
| ISUP | International Society of Urological Pathology |
| OR | Odds Ratio |
| PSA | Prostata-spezifisches Antigen [ng/ml] |
| TNM-Klassifikation | T: Tumorausdehnung, N: Lymphknotenstatus, M: Metastasierung |
| TRUS | transrektaler Ultraschall |
| TUR-P | transurethrale Resektion der Prostata |
| UICC | <i>Union internationale contre le cancer</i> (dt. Internationale Vereinigung gegen Krebs); gegründet 1933; Sitz: Schweiz |
| vs. | versus / gegenüber |
| WHO | <i>World Health Organisation</i> ; gegründet 1948; Sitz: Schweiz |

I ABBILDUNGSVERZEICHNIS

| | |
|--|-----------|
| Abb. 1: aus [26] konventionelles und modifiziertes Gleason-Grading-System..... | 3 |
| Abb. 2: Altersverteilung der Patienten..... | 10 |
| Abb. 3: Verteilung des BMIs der Patienten | 11 |
| Abb. 4: Verteilung des präoperativen PSAs bei den Patienten..... | 12 |
| Abb. 5: Verteilung der Befunde bei der DRU..... | 13 |
| Abb. 6: Anzahl genommener Stanzen bei Biopsie..... | 14 |
| Abb. 7: Anzahl positiver Stanzen bei Biopsie | 15 |
| Abb. 8: Häufigkeitsverteilung des Gleason-Scores präoperativ | 16 |
| Abb. 9: Lymphknotenstatus | 19 |
| Abb. 10: Verteilung des Gleason-Scores postoperativ | 21 |
| Abb. 11: Veränderung des Gleason-Scores prä- zu postoperativ | 24 |
| Abb. 12: Veränderung des Gleason-Scores in Stufen (Gleason Score postoperativ minus Gleason-Score präoperativ)..... | 27 |
| Abb. 13: Veränderung des Gleason-Gradings in Abhängigkeit vom Gleason-Score präoperativ | 29 |
| Abb. 14: Veränderung des Gleason-Scores in Abhängigkeit vom Gleason-Score postoperativ | 30 |
| Abb. 15: präoperativer Gleason-Score unterteilt in Upgrading, Downgrading und unverändertem Gleason-Score | 31 |
| Abb. 16: Veränderung des Gleason-Scores in Abhängigkeit vom Alter der Patienten | 32 |
| Abb. 17: Veränderung des Gleason-Scores in Abhängigkeit vom BMI..... | 33 |
| Abb. 18: Veränderung des Gleason-Scores in Abhängigkeit vom PSA präoperativ mit PSA als kontinuierlichem Wert | 34 |
| Abb. 19: Veränderung des Gleason-Scores in Abhängigkeit vom PSA präoperativ mit PSA als kategorialen Wert | 35 |
| Abb. 20: Veränderung in Abhängigkeit vom Befund in der DRU..... | 36 |
| Abb. 21: Veränderung in Abhängigkeit von der Anzahl genommener Stanzen in Biopsie | 37 |
| Abb. 22: Veränderung des Gleason-Scores in Abhängigkeit von der Anzahl positiver Stanzen | 38 |
| Abb. 23: T-Stadium im Prostatektomiepräparat in Abhängigkeit von der Veränderung des Gleason-Scores..... | 39 |
| Abb. 24: Veränderung des Gleason-Scores in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus (N)..... | 40 |

| | |
|---|-----------|
| Abb. 25: Veränderung des Gleason-Scores in Abhängigkeit vom WHO-Grading (G)..... | 41 |
| Abb. 26: Veränderung des Gleason-Scores in Abhängigkeit vom Resektionsrand des Prostatektomiepräparats (R)..... | 42 |
| Abb. 27: Veränderung des Gleason-Scores in Abhängigkeit vom Volumen des Prostatektomiepräparats..... | 43 |
| Abb. 28: stufenweise Veränderung des Gleason-Scores in Abhängigkeit vom Volumen des Prostatektomiepräparats..... | 44 |
| Abb. 29: Veränderung des Gleason-Scores in Abhängigkeit von der PSA-Dichte | 45 |
| Abb. 30: Zusammenhang zwischen präoperativem Gleason-Score in der Stanzbiopsie und PSA..... | 48 |
| Abb. 31: Zusammenhang zwischen postoperativem Gleason-Score im Prostatektomiepräparat und PSA | 49 |
| Abb. 32: Zusammenhang zwischen Gleason-Score-Discrepancies und PSA..... | 50 |
| Abb. 33: Zusammenhang zwischen Alter des Patienten und PSA..... | 51 |
| Abb. 34: PSA in Abhängigkeit vom BMI der Patienten | 52 |
| Abb. 35: Zusammenhang zwischen Befund in DRU und PSA | 53 |
| Abb. 36: Zusammenhang zwischen der Anzahl der genommenen Stenzen präoperativ und PSA | 54 |
| Abb. 37: PSA in Abhängigkeit von der Anzahl positiver Stenzen..... | 55 |
| Abb. 38: Zusammenhang zwischen prozentualem Anteil positiver Stenzen und PSA | 56 |
| Abb. 39: Zusammenhang zwischen pT und PSA | 57 |
| Abb. 40: Zusammenhang zwischen Lymphknotenstatus (N) und PSA..... | 58 |
| Abb. 41: Zusammenhang zwischen WHO-Grading (G) und PSA..... | 59 |
| Abb. 42: Zusammenhang zwischen Resektionsrand (R) und PSA | 60 |
| Abb. 43: Zusammenhang zwischen Prostatavolumen und PSA | 61 |
| Abb. 44: Zusammenhang zwischen PSA-Dichte und PSA | 62 |

J TABELLENVERZEICHNIS

| | |
|--|----|
| Tab. 1: Übersicht über Gleason-Score und Grading nach [25] und [15] | 4 |
| Tab. 2: Übersicht über WHO-Grad und Differenzierungsgrad nach [64] und [15] | 4 |
| Tab. 3: Übersicht präoperativ-klinischer Parameter I | 9 |
| Tab. 4: Übersicht präoperativ-klinischer Parameter II | 9 |
| Tab. 5: Übersicht präoperativ-klinischer Parameter III | 9 |
| Tab. 6: Verteilung des präoperativen Gleason-Scores in Risikogruppen zusammengefasst..... | 16 |
| Tab. 7: Übersicht postoperativ-pathologischer Parameter I..... | 17 |
| Tab. 8: Übersicht postoperativ-pathologischer Parameter II | 17 |
| Tab. 9: Verteilung des T-Stadiums im Prostatektomiepräparat | 18 |
| Tab. 10: WHO-Grading (G) | 20 |
| Tab. 11: Status des Resektionsrands des Prostatektomiepräparats | 20 |
| Tab. 12: Gleason-Score postoperativ in Risikogruppen zusammengefasst | 21 |
| Tab. 13: Häufigkeitsverteilung des pT-Stadiums bei Resektionsrand (R), Lymphknotenstatus (N) und postoperativem Gleason-Score..... | 23 |
| Tab. 14: Zusammenschau des Gleason-Scores prä- und postoperativ | 25 |
| Tab. 15: Übereinstimmung des Gleason-Scores prä- und postoperativ | 26 |
| Tab. 16: Vergleich klinischer und pathologischer Patientencharakteristika Upgrading-Gruppe vs. Downgrading-Gruppe vs. unverändertem Gleason-Score..... | 28 |
| Tab. 17: Vergleich klinischer und pathologischer Patientencharakteristika PSA- Gruppen | 46 |
| Tab. 18: Multivariate Analyse für die Vorhersage eines Gleason-Score Upgrading (kleine Fallzahl, n = 73 Patienten) | 63 |
| Tab. 19: Multivariate Analyse für die Vorhersage eines Gleason-Score Upgrading (große Fallzahl, n = 857 Patienten)..... | 64 |

K DANKSAGUNG

Ich danke allen sehr herzlich, die mich bei der Anfertigung dieser Arbeit so tatkräftig unterstützt haben.

Im Besonderen zu erwähnen ist Herr Prof. Dr. med. Patrick J. Bastian, dem ich für die Überlassung des Themas, die freundliche Unterstützung und menschliche Betreuung bei der Ausarbeitung dieser Dissertation danke.

Ein besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. Alexander Buchner für sein großes Engagement sowie die jederzeit vorhandene Hilfsbereitschaft bei der statistischen Auswertung der Daten sowie seine allzeit motivierenden Worte.

Weiterhin gilt mein Dank den Mitarbeitern des Archivs des Klinikums Großhadern, die mich bei der Datenerfassung freundlich aufgenommen haben.

Ich danke meinen Eltern, die mir die Möglichkeit einer langdauernden und hervorragenden medizinischen Ausbildung gegeben haben, mich dabei immer unterstützt und an mich geglaubt haben und mir somit die bestmögliche moralische Unterstützung waren.

Weiterhin danke ich allen anderen Familienmitgliedern und Freunden, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben – sei es durch Korrektur-Lesen, Hilfe bei der Anfertigung der Abbildungen und Tabellen oder einfach durch motivierende Worte.

